Über die Benzyl-glykolsäure und ihre Verwendung zu Synthesen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
genehmigt von der Philosophischen Fakultät
der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

von

Bruno Gohlke
aus Berlin

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Juli 1934
Tag der Promotion: 17. Oktober 1934

Jena 1934

Universitäts-Buchdruckerei G. Neuenhahn, G.m.b.H., Jena

590

Referenten: Professor Dr. W. Schlenk
Professor Dr. M. Bodenstein

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

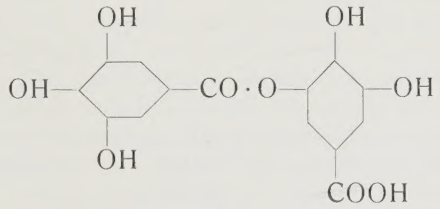
https://archive.org/details/IA41550810_0006

Als sich *Emil Fischer* bei der Synthese von Polypeptiden des Tyrosins vor die Aufgabe gestellt sah, das Säurechlorid eines Phenolderivats darzustellen, kam ihm der Gedanke, die Phenolgruppe, die bei der Einwirkung des Chlorphosphors hinderlich war, durch Einführung einer Gruppe festzulegen, die hinterher leicht entfernt werden konnte. Er wählte dafür eine Acylgruppe [1]).

Die Übertragung dieses Verfahrens auf die gewöhnlichen Phenolcarbonsäuren ist der Ausgangspunkt geworden für seine vielseitigen und erfolgreichen Untersuchungen über esterartige Kupplungsprodukte der Phenol-carbonsäuren miteinander und mit mehrwertigen Alkoholen, besonders mit Zuckern [2]).

Die nachfolgend beschriebene Arbeit stellt nun eine kleine Ergänzung dieser Untersuchungen *Emil Fischers* und seiner Schüler dar und soll dazu beitragen, die Synthese depsid- und tanninähnlich aufgebauter Körper mit aliphatischen Oxysäuren zu fördern, um schließlich mit Hilfe der dabei gewonnenen Erkenntnisse auch einmal diese so schwer zugänglichen Körper in der Natur nachweisen zu können.

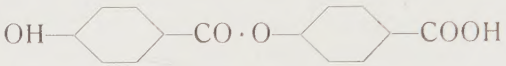
Die Tanninuntersuchungen *Emil Fischers* haben ergeben, daß das Tannin neben Glucose eine m-Galloyl-gallussäure enthält, der folgende Struktur zukommt:



Solche Verbindungen, die aus mehreren Molekülen einer oder verschiedener Phenol-carbonsäuren derart aufgebaut sind, daß die Carboxylgruppe eines Moleküls in ein Hydroxyl eines zweiten eingreift, nannten *Emil Fischer* und *Karl Freudenberg* Depside [3]) und unterschieden ganz entsprechend der Nomenklatur der Poly-

1) B. **41,** 2860 (1908).
2) Emil Fischer, Untersuchungen über Depside und Gerbstoffe (Berlin 1919).
3) A. **372,** 35 (1910).

saccharide und Polypeptide Didepside, Tridepside und Tetradepside, je nachdem 2, 3 oder 4 Moleküle am Aufbau der Verbindung beteiligt waren. Das einfachste Didepsid ist dementsprechend die p-Oxybenzoyl-p-Oxybenzoesäure:



und für ein einfaches Tridepsid ergibt sich folgende Formel:

Der Weg zu solchen Depsiden führte nun über die Säurechloride von Phenol-carbonsäuren oder deren Derivaten, und *Kopetschni* und *Karczag*[4]) war es durch Verbesserung des *Meyerschen* Verfahrens[5]) auch schon gelungen, ein schön kristallisiertes Salicylsäurechlorid zu erhalten, aus dem man ohne weiteres eine Reihe von Depsiden herstellen kann; auf anderem Wege hatten überdies auch *Klepl, Schiff*[6]) u. a. einzelne Depside gewonnen, aber eine allgemeine, brauchbare Darstellung dieser Körper gelang zuerst *Emil Fischer.*

Die übliche Gewinnung von Säurechloriden mit Hilfe der Chloride des Phosphors wird bei den Phenol-carbonsäuren bekanntlich insofern erschwert, als die Phosphorchloride im allgemeinen nicht nur das Carboxyl sondern auch die Hydroxyle angreifen und phosphorhaltige Produkte ergeben. *Emil Fischer* hat diese Schwierigkeit überwunden durch Anwendung der Carbomethoxy-derivate der Phenol-carbonsäuren, die bei der Behandlung mit Phosphorpentachlorid in normaler Weise die entsprechenden Säurechloride geben. Diese werden dann zur Depsidsynthese benutzt und nach erfolgter Kupplung durch Verseifung mit kaltem, verdünntem Alkali die ursprünglichen Phenolgruppen regeneriert.

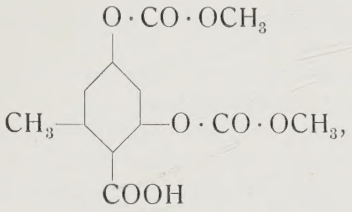
Aus der großen Menge der auf diesem Wege dargestellten Depside sei als Beispiel die Lecanorsäure herausgegriffen, der bekannteste unter den Flechtenstoffen, die die einzige natürliche Fundstätte für Depside bilden.

Die Lecanorsäure wurde schon lange als esterartiges Anhydrid der Orsellinsäure betrachtet, ohne daß über die Stellung der Dep-

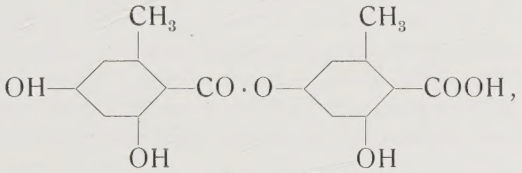
4) C. **1913,** II, 728.
5) Monatshefte **22,** 415 (1901).
6) E. Fischer, Untersuchungen über Depside und Gerbstoffe, pag. 4.

sidbindung etwas Sicheres ermittelt war. In gemeinsamer Arbeit mit seinem Sohne *Hermann O. L. Fischer* gelang nun *Emil Fischer*[7]) nicht nur die Synthese dieses Flechtenstoffes sondern auch die einer o-Diorsellinsäure, wodurch dann die Struktur der Lecanorsäure aufgeklärt wurde.

Sie stellten sich aus der Orsellinsäure mit Chlorkohlensäuremethylester in alkalischer Lösung die Dicarbomethoxy-orsellinsäure,

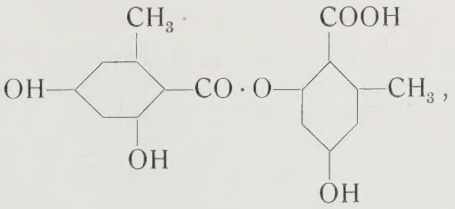


dar und führten diese in ihr Chlorid über. Das erhaltene kristalline Produkt wurde dann in azetonisch, wäßrig-alkalischer Lösung mit Orsellinsäure gekuppelt und aus der so entstandenen Dicarbomethoxy-verbindung des Depsids durch mildes Verseifen die p-Diorsellinsäure,



gewonnen, die sich als völlig identisch mit natürlicher Lecanorsäure erwies.

Überdies konnte man für die Annahme der Depsidbindung in dem Naturprodukt in p-Stellung einen weiteren Beweis durch die Synthese einer o-Diorsellinsäure,



7) E. Fischer, Untersuchungen über Depside und Gerbstoffe, pag. 20.

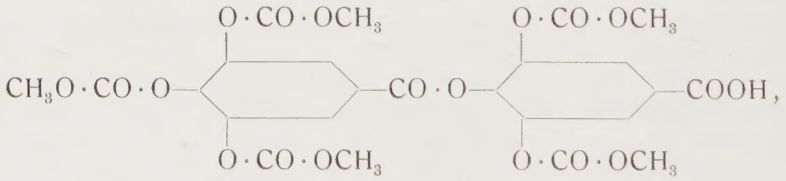
erbringen. Dieses Depsid, das ganz andere Eigenschaften als die Lecanorsäure zeigte, wurde erhalten, indem man auf die Dicarbomethoxy-orsellinoylchlorid einen, seine freie Phenolgruppe in o-Stellung enthaltenden Monocarbomethoxyorcylaldehyd einwirken ließ und den so gewonnenen Aldehyd der o-Diorsellinsäure oxydierte. Eine direkte Darstellung der Säure war nicht gelungen.

Einen weiteren, sehr wesentlichen Anteil dieser Arbeiten *Emil Fischers* machen seine Forschungen über die Zusammensetzung des Tannins aus den chinesischen Zackengallen aus.

Auch hier galt es zunächst ein Depsid, und zwar eine Galloylgallussäure darzustellen, denn *Fischer* vermutete mit Recht, daß das Tannin eine Penta-digalloyl-glucose sei.

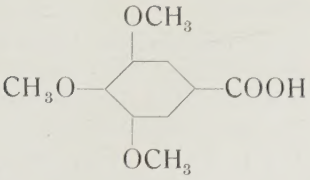
Bei der Übertragung seines Verfahrens auf die Gallussäure mußte er eine besondere, apparative Schwierigkeit insofern überwinden, als es galt, die Einwirkung des Luftsauerstoffs auf die alkalische Lösung der Gallussäure auszuschließen, da dieser ja eine Oxydation seines Ausgangsproduktes bewirkt hätte.

Im Wasserstoffstrom also stellte man sich aus der Gallussäure mit Chlorkohlensäuremethylester eine Tricarbomethoxy-gallussäure dar und aus dieser auf dem üblichen Wege das kristalline Tricarbomethoxy-gallussäure-chlorid, das dann in alkalischer Lösung mit einer Dicarbomethoxy-gallussäure gekuppelt wurde. Letztere war aus der Tricarbomethoxyverbindung durch mildes Verseifen mit verdünnter Natronlauge gewonnen worden. Das Ergebnis war eine spröde, amorphe Masse, die in keiner Weise zur Kristallisation gebracht werden konnte. Man entschloß sich deshalb, dieses Rohprodukt von Pentacarbomethoxy-digallussäure,

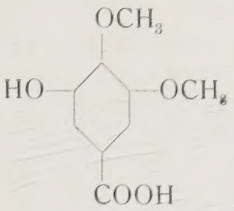


ohne weiteres in die Digallussäure überzuführen. Durch vorsichtiges Verseifen erhielt man schließlich ein kristallines Produkt, das aber keine brauchbaren Analysenresultate gab, und es bedurfte erst einer verbesserten Darstellung der Dicarbomethoxy-gallussäure und auch einer verfeinerten Kupplungsmethode der beiden Carbomethoxyderivate, um zu einer analysenreinen Digallussäure zu gelangen.

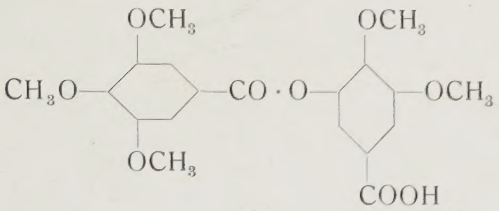
Nun hatte *Herzig*[8]) bei der Hydrolyse des Methylotannins neben Trimethyl-gallussäure (I) eine 3-4-Dimethylgallussäure (II) erhalten, und demnach war am Aufbau des Methylotannins Pentamethyl-m-digallussäure (III) beteiligt, und das Tannin enthielt m-Digallussäure.



(I)



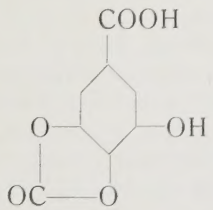
(II)



(III)

Dementsprechend erstrebte man zur Tanninsynthese jetzt eine andere Methode für die Gewinnung der m-Digallussäure, denn, obwohl sich bei den genaueren Untersuchungen des hergestellten Produktes herausstellte, daß auch seine Struktur einer m-Digallussäure entsprach, benötigte man zur Tanninsynthese doch größere Mengen des Gallussäuredepsids, als nach dem bisherigen Verfahren erhalten worden waren.

Nach verschiedenen vergeblichen Anläufen gelangte man auf einem Wege zum Ziel, der zunächst zu einer Carbonylo-gallussäure führte:



8) B. **38,** 989 (1905); Monatshefte **30,** 543 (1909).

Diese Substanz, die man durch Behandlung von Gallussäure mit Phosgen in azetonisch-alkalischer Lösung bereiten konnte, ließ sich bequem mit dem Tricarbomethoxy-galloylchlorid in alkalischer Lösung kombinieren. Nach erfolgter Kupplung konnte man dann in der üblichen Weise die Kohlensäuregruppen abspalten und erhielt schön kristallisierte m-Digallussäure.

Zur Synthese des Tannins selbst war nun entsprechend seinem vermuteten Aufbau jede der fünf alkoholischen Hydroxylgruppen eines Glucosemoleküls mit Pentacarbomethoxy-digallussäure zu verestern und die erhaltene Verbindung durch mildes Verseifen von ihren Carbomethoxygruppen zu befreien. Solche Kupplungen von mehrwertigen Alkoholen mit den Carbomethoxyderivaten der Phenol-carbonsäuren führte man aber ebenso wie schon manche Depsiddarstellungen nicht in wäßrig-alkalischer Lösung, sondern bei Gegenwart von organischen Basen in indifferenten Lösungsmitteln durch, weil sonst die Verseifung der Carbomethoxygruppen eintritt.

Dementsprechend ging auch *Emil Fischer* zur Darstellung einer einfachen Pentagalloyl-glucose, deren Gewinnung dem Studium der Tanninsynthese dienen sollte, so vor, daß er getrocknete und gebeutelte Glucose mit einer Lösung von 5¼ Mol Tricarbomethoxy-galloyl-chlorid in Chloroform übergoß, dann ebensoviel trockenes Chinolin hinzugab und das Ganze unter Kühlung schüttelte, bis Lösung eingetreten war. Die nach der Aufarbeitung erhaltene, farblose, amorphe Penta-(tricarbomethoxy-galloyl)-glucose wurde alsdann durch vorsichtiges Verseifen von ihren Carbomethoxygruppen befreit und mit der ebenfalls amorphen Pentagalloyl-glucose ein Gerbstoff erhalten, der schon eine überraschende Ähnlichkeit mit dem Tannin zeigte. Eine wesentliche Differenz war eigentlich nur noch im Drehungsvermögen vorhanden und in der Menge Gallussäure, die bei der Hydrolyse mit Schwefelsäure entstand.

Nach diesen guten Anfängen auf dem Wege zum synthetischen Tannin bemühten sich *Emil Fischer* und Schüler nun um eine Darstellung von brauchbarer Penta-carbomethoxy-m-gallussäure, die, wie oben gesagt, mit Glucose gekuppelt werden mußte. Während man jedoch, besonders nach dem zuletzt geschilderten Verfahren zu sehr schönen, sauberen, kristallinen Digallussäurepräparaten gekommen war, gelang es niemals, eine kristalline Pentacarbomethoxy-digallussäure zu erhalten, und demzufolge blieb auch ein Kupplungsversuch mit Glucose ohne brauchbares Ergebnis.

Eine weitere Variation seiner Synthese brachte *Emil Fischer* schließlich aber auch über diese Schwierigkeit hinweg. Es zeigte sich, daß statt der Carbomethoxyderivate acetylierte Phenol-carbonsäuren als Ausgangsmaterial für seine Darstellungen sehr geeignet waren. Die bei ihrer Verwendung entstehenden Acetylkörper haben gute Kristallisationseigenschaften, und die Acetylgruppen lassen sich nach erfolgter Kupplung ebensoleicht wieder herausspalten wie Carbomethoxygruppen.

Der Weg zum synthetischen Tannin führte also über eine Pentaacetyl-m-digallussäure, und diese erhielt man entweder, indem man sich nach der früher beschriebenen Methode, von Tricarbomethoxy-galloyl-chlorid und Carbonylo-gallussäure ausgehend, die m-Digallussäure darstellte und diese mit Essigsäureanhydrid acetylierte, oder aber man gelangte über eine Triacetyl-gallussäure und eine aus dieser durch partielle Verseifung erhaltene 3-5-Diacetyl-gallussäure zunächst zu einer Pentaacetyl-p-digallussäure, die dann, wie ausführliche Untersuchungen *Emil Fischers* und seiner Schüler ergaben, bei der Verseifung mit verdünntem Ammoniak in m-Digallussäure übergeht. Das so erhaltene, wohl etwas reinere Produkt kann dann wie vorher acetyliert werden.

Pentaacetyl-m-digallussäure ist nun eine schön kristallisierende, leicht zu reinigende Substanz. Sie ergab ein ebenfalls schön kristallisiertes Säurechlorid, das in Chloroformlösung bei Gegenwart von Chinolin mit α- oder β-Glucose gekuppelt wurde. Aus den erhaltenen Acetylkörpern ließen sich dann durch vorsichtige Verseifung in azetonischer Lösung mit Alkali bei null Grad alle Acetylgruppen leicht entfernen. Die erhaltenen Penta-digalloyl-glucosen waren ebenso wie das Tannin aus den chinesischen Zackengallen amorph; *Fischer* fand jedoch eine Erklärung hierfür darin, daß man, selbst von reinster α- oder β-Glucose ausgehend, immer nur zu isomeren Gemischen kommt und trotz wiederholter Reinigungsprozesse nur Präparate erhält, die wohl qualitativ als Derivate der α- oder β-Glucose bezeichnet werden können, aber dennoch immer eine gewisse Menge des optischen Isomeren als Verunreinigung enthalten.

Wenn nun auch mit dem Ausfall der Kristallisation ein sehr wichtiger Beweis für die Identität zweier Körper nicht erbracht worden war, so erhielt man doch in der auf dem geschilderten Wege dargestellten Penta-m-digalloyl-β-glucose eine Substanz, die nach passender Reinigung in der Löslichkeit, in den allgemeinen Eigenschaften der Gerbstoffe, in der Reaktion mit Arsensäurelösung und im Drehungsvermögen der Lösungen mit organischen Solvenzien dem chinesischen Tannin so vollkommen glich, daß

man heute, besonders auch unter Berücksichtigung der hier nicht geschilderten Arbeiten *Emil Fischers* und seiner Schüler über das Methylotannin, mit Recht die Struktur des chinesischen Tannins allgemein als geklärt ansieht.

Aus der großen Menge der Arbeiten *Fischers* auf diesem Gebiete sind hier nur einige wichtige Fälle angeführt worden. In Wirklichkeit wurden die Phenol-carbonsäuren viel weitgehender der Bearbeitung unterzogen, und *Emil Fischer* wies auch schon damals darauf hin, wie wichtig es sein würde, die natürlich vorkommenden α-Oxysäuren, vor allem die Glykolsäure, die Milchsäure und die Mandelsäure mit in den Kreis der Synthese einzubeziehen. Er schreibt z. B. über die Bedeutung der Gerbstoffsynthese[9]):

„Die Erkenntnis, daß esterartige Verbindungen der Zucker und Phenolcarbonsäuren eine große Klasse von tanninähnlichen Gerbstoffen bilden, ist zweifellos für die Pflanzenphysiologie von Wichtigkeit. Besonders interessant erscheint mir die Tatsache, daß der Zucker von der Pflanze ebenso wie das Glycerin oder die einwertigen Alkohole zur Veresterung von Säuren benutzt wird. Der Organismus duldet freie Säuren im allgemeinen nur an bestimmten Stellen, wie im Magen der Tiere oder in den unreifen Früchten oder in Rinde und Schale, wo sie wahrscheinlich als Abwehrstoffe wirken. Gewöhnlich aber ist er bestrebt, die Säuregruppe zu neutralisieren. Das geschieht manchmal durch Salzbildung, viel häufiger aber durch Amidbildung, wie in den Proteinen oder durch Esterbildung, wie in den Fetten. Dazu kommt nun jetzt die Veresterung durch Zucker. Da Kohlenhydrate viel verbreiteter sind als Glycerin, so zweifele ich nicht daran, daß man solchen Esterderivaten der Zucker noch öfters im Pflanzen- und vielleicht auch im Tierreich begegnen wird.

Ich denke dabei nicht allein an die Phenol-carbonsäuren, sondern mehr noch an die zahlreichen Oxysäuren der Pflanzen. Daß man ihre Zuckerderivate bisher übersehen hat, würde mich nicht wundern, da sie wahrscheinlich leicht lösliche und leicht verseifbare Körper sind. Es ist schon lange mein Wunsch gewesen, solche Kombinationen synthetisch herzustellen, aber die Methode dafür muß erst noch gefunden werden."

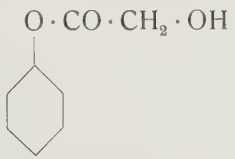
Emil Fischer stellt sich also vor, daß z. B. beim Nachreifen der Früchte das Verschwinden der großen Mengen von Glykolsäure, Weinsäure usw. nicht anders zu erklären sei, als daß diese Säuren sich unter dem Einfluß von Fermenten mit Polyalkoholen und Zuckern zu Produkten verestern, die im allgemeinen ebensoviele Hydroxylgruppen enthalten wie der zugrunde liegende Polyalkohol oder Zucker und daher leicht wasserlöslich und schwer isolierbar sein müssen. Demzufolge sind solche Produkte auch noch niemals aus der Pflanze isoliert worden, und man wird, um die Eigenschaften dieser komplizierten Oxysäureester kennenzulernen, synthetisch vorgehen müssen in dem Gedanken, sie leichter aus

9) Untersuchungen über Depside und Gerbstoffe, pag. 36.

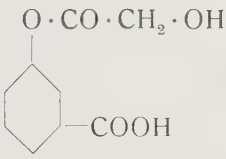
der Pflanze gewinnen zu können, wenn man ihre Eigenschaften erst einmal kennt.

Es lag nun wohl nahe, die Methode, die sich bei den Phenolcarbonsäure bewährt hatte, auf die α-Oxysäuren zu übertragen, also z. B. eine Carbomethoxy-glykolsäure darzustellen, diese zu chlorieren und das Chlorid als Ausgangsmaterial für die Synthese einer Glykolyl-glykolsäure oder esterartiger Kupplungsprodukte der Glykolsäure mit Zuckern oder anderen mehrwertigen Alkoholen zu benutzen. *Emil Fischer* und *Hermann O. L. Fischer* haben auch versucht, diesen Weg zu verfolgen[10]); es zeigte sich aber, daß der Unterschied in der Verseifbarkeit der Carbomethoxygruppe und der „Depsidbindung" bei diesen Körpern viel zu gering ist und daß selbst durch verdünntes Ammoniak im allgemeinen die eingeführten Oxysäurereste ebenfalls wieder abgespalten werden.

Einen Fortschritt in dieser Richtung bedeutet eine Arbeit von *Heinz Cahn*[11]), der dazu überging, Säureazide für die Synthese von Depsiden oder depsidähnlichen Substanzen heranzuziehen. *Curtius* und seine Schüler hatten diese sehr reaktionsfähigen Säurederivate dazu benutzt, Polypeptide zu gewinnen, indem sie Aminosäureazide in alkalischer Lösung auf Aminosäuren einwirken ließen. Unter Freiwerden von Stickstoffwasserstoffsäure tritt dabei der Säurerest des Azids an das Stickstoffatom der Aminosäure. *Cahn* ließ nun ähnlich Säureazide in wäßrig-alkalischer Lösung auf Hydroxylgruppen einwirken und konnte so neben Phenolcarbonsäuren auch α-Oxysäuren mit Phenolen und Phenol-carbonsäuren kuppeln. Als Beispiel seien hier seine Glykolyl-p-oxybenzoesäure (I) und die Glykolyl-m-oxybenzoesäure (II) angeführt, die aus Glykolylazid und p- bzw. m-Oxybenzoesäure erhalten wurden.



(I)



(II)

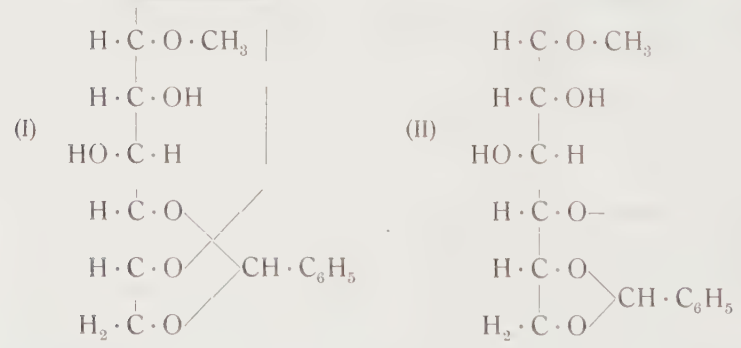
Eine partielle Verseifung von Schutzgruppen war hier naturgemäß nicht nötig, und die *Cahnsche* Arbeit stellt somit einen wohl-

10) B. **46,** 2659 (1913); B. **47,** 768 (1914).
11) Dissertation: Heinz Cahn (Berlin 1919).

gelungenen Versuch zur Darstellung von echten Depsiden wie auch von „Depsiden" dar, deren eine Komponente eine α-Oxysäure ist, die mit ihrem Carboxyl in die Phenolgruppe einer Phenol-carbonsäure eingreift. Jedoch gelang es auch *Cahn* nicht, mit Hilfe der Azide α-Oxysäurereste in alkoholische Hydroxylgruppen einzuführen, also z. B. Ester der Glykolsäure oder Milchsäure mit sich selbst oder mit Glycerin oder Zuckern zu bereiten.

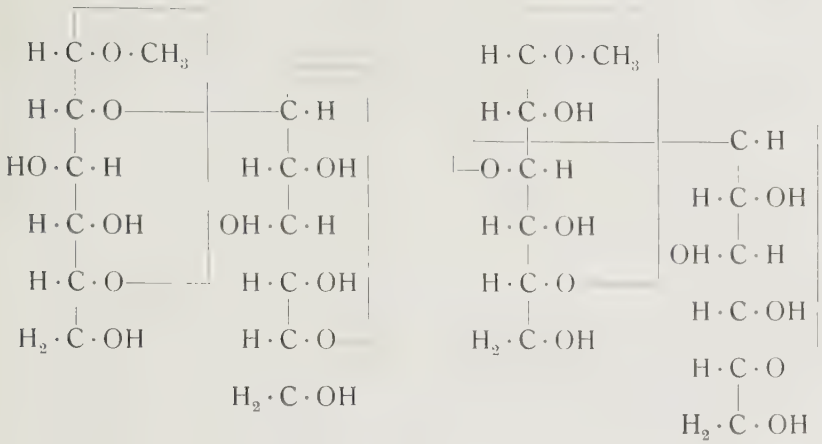
Hier bestand also noch immer eine Lücke, die es nun auszufüllen galt. Man gelangte mit einem Verfahren zum Ziel, das ursprünglich aus der Alkaloidchemie[12]) stammt, später aber auch auf anderen Gebieten mit Erfolg ausgewertet wurde. Es besteht darin, daß man eine Schutzgruppe einführt, die sich nach erfolgtem Umsatz mit Hilfe einer außerordentlich milden, neutralen Methode, die in keiner Weise Esterbindungen angreift, wieder hinausbringen läßt. Man sperrt die alkoholischen Hydroxyde mit Benzyl- bzw. Benzalgruppen und kann diese später leicht durch katalytisch erregten Wasserstoff entfernen.

So gelang es z. B. *Freudenberg, Toepfer und Andersen*[13]), ein Disaccharid zu erhalten, bei dem die Carbonylgruppe der einen Komponente ein sekundäres Hydroxyl der anderen erfaßt, indem sie Aceto-brom-glucose mit Benzal-(α-methyl)-glucosid (I oder II) umsetzten und aus dem erhaltenen Tetraacetyl-glucosido-benzal-(α-methyl)-glucosid nach dem Abspalten der Acetylgruppen den Benzalrest durch Hydrierung bei Gegenwart von Platinmoor entfernten.



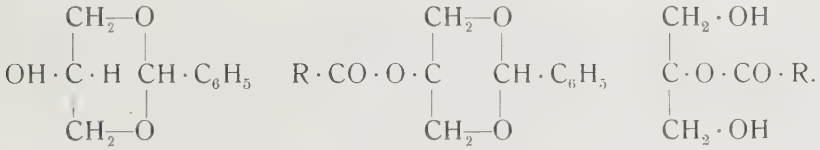
12) O. Wolfes und W. Krauß (Dtsch. R.-Pat. 407487, Kl. 12q).
13) B. **61,** 1742, 1759 (1928).

Sie erhielten ein Glucosido-α-methyl-glucosid, dem eine der beiden nachstehenden Formeln zukommt:



Ähnlich gingen auch *Bergmann* und *Carter* [14]) vor, um zu β-Glyceriden zu gelangen:

Ihr Ausgangsmaterial war ein von *Gerhard* beschriebenes Benzalglycerin [15]), dem man die Struktur eines 2-Phenyl-5-oxy-metadioxans (I) zuschreibt. Sie acylierten zunächst diese Substanz und konnten aus dem erhaltenen Produkt (II) durch Reduktion mit katalytisch erregtem Wasserstoff die erstrebten Verbindungen (III) gewinnen.

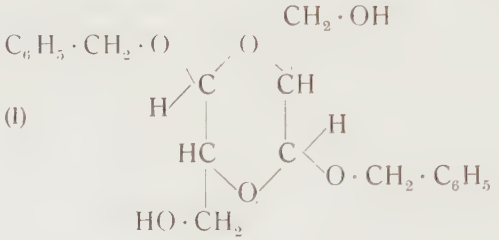


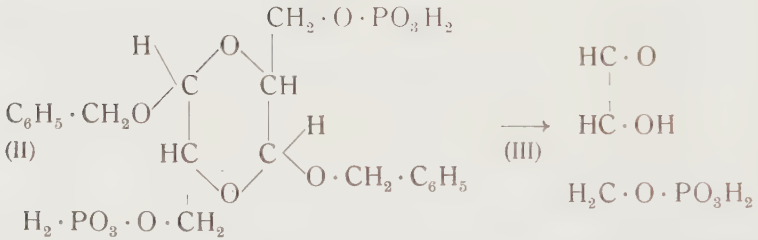
(I) (II) (III)

Schließlich muß hier auch erwähnt werden, daß es in neuester Zeit *H. O. L. Fischer* und *E. Baer* [16]) auf ähnlichem Wege gelang, die 3-Glycerinaldehyd-Phosphorsäure (III) herzustellen, indem sie das Benzyl-cycloacetal des Glycerinaldehyds (I) mit Phosphor-

14) Ztschr. physiol. Chem. **191,** 211 (1930).
15) Dtsch. R.-Pat. 253083. C. **1912,** II, 1953.
16) B. **65,** 337 (1932).

oxychlorid und Chinolin phosphorylierten und aus dem erhaltenen Produkt (II) mit Palladium und Wasserstoff den Benzylrest entfernten.





Für die Gewinnung unserer Substanzen nach diesem Verfahren muß man nun zunächst eine benzylierte α-Oxysäure darstellen und diese wie üblich chlorieren. Darauf ist das Säurechlorid mit weiterer Oxysäure oder mit Alkoholen oder Zuckern umzusetzen und schließlich die Benzylgruppe durch Reduktion mit Palladium und Wasserstoff herauszuspalten.

Die nachfolgend beschriebene Arbeit befaßte sich nun zunächst damit, die Brauchbarkeit des neuen Verfahrens an der Glykolsäure zu studieren. Man stellte sich also als Ausgangsmaterial die Benzyl-glykolsäure,

$$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CH_2 \cdot COOH\,,$$

dar, indem man aus einem großen Überschuß von Benzylalkohol mit metallischem Natrium eine benzylalkoholische Lösung von Natriumbenzylat bereitete und unter kräftigem Schütteln eine konzentrierte Lösung von Chloressigsäure in Benzylalkohol hinzufügte. Nach dem unter starker Erwärmung vor sich gehenden Umsatz und weiterem vierstündigen Erhitzen auf ca. 150 Grad ließ sich aus dem Reaktionsgemisch die Benzylglykolsäure als farblose, dicke Flüssigkeit gewinnen, die durch fraktionierte Destillation im Hochvakuum (0,2 mm Druck) gut zu reinigen war.

Die Überführung in das zugehörige Säurechlorid geschah dann mit Phosphorpentachlorid in einer Lösung von trockenem Chloroform, wobei das Phosphorhalogenid wegen der Heftigkeit des Umsatzes nur in kleinen Anteilen zur Säurelösung gegeben werden konnte. Das Benzyl-glykolsäure-chlorid ist eine farblose, klare Flüssigkeit, die sich in kleineren Mengen gut im Hochvakuum destillieren läßt und in wirklich sauberem Zustande unbegrenzt haltbar ist.

In guter Ausbeute konnte aus dem Chlorid mit Anilin in Chloroformlösung das Benzyl-glykolsäure-anilid,

$$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_5 ,$$

erhalten werden. Die haardünnen Kristalle sind leicht aus Alkohol-Wasser umzukristallisieren und ergaben nach dem Trocknen im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd gute Analysenresultate.

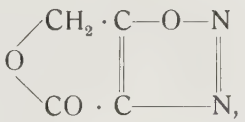
Der erste Kupplungsversuch mit dem Benzyl-glykolsäure-chlorid galt nun der Darstellung des „Didepsids“ der Glykolsäure, also zunächst der Darstellung einer (Benzylglykolyl)-glykolsäure,

$$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CH_2 \cdot CO \cdot O \cdot CH_2 \cdot COOH ,$$

um dann daraus die Glykolyl-glykolsäure,

$$OH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot O \cdot CH_2 \cdot COOH ,$$

zu erhalten. Letztere gewannen schon *L. Wolf* und *A. Lüttringhaus*[17]) durch Einwirkung etwa eines Äquivalentes Bariumhydroxyd auf die 15prozentige, wäßrige Lösung des Diazotetronsäure-anhydrids,



bei 0 Grad; jedoch galt es hier ja eine allgemein brauchbare Methode für die Darstellung esterartiger Kupplungsprodukte mit α-Oxysäuren auszuarbeiten.

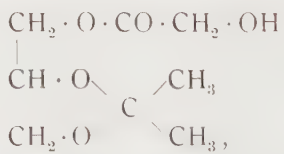
Es wurde also trockene, gepulverte Glykolsäure in Chloroform gelöst und dann vorsichtig mit 1,1 Mol Dimethylanilin und ebensoviel Benzyl-glykolsäure-chlorid behandelt. Nach längerem Schütteln entstand eine klare Lösung, die zunächst von den basischen

17) A. **312**, 146 (1900).

Anteilen befreit und dann getrocknet wurde. Darauf verjagte man das Chloroform und nahm in Azeton auf, um in dieser Lösung gründlich mit Kaliumbicarbonat durchzuschütteln. Schon *Emil Fischer* hatte nämlich festgestellt, daß bei der Darstellung von Depsiden in azetonisch-alkalischer Lösung oder in organischen Lösungsmitteln mit Dimethylanilin als Nebenprodukte in wechselnder Menge indifferente Stoffe entstehen, die großenteils in die Klasse der Säureanhydride gehören und in der geschilderten Weise abgetrennt werden. Nach der Aufarbeitung ergab sich die (Benzyl-glykolyl)-glykolsäure zuerst als syrupöse Substanz, die sich aber gut im hohen Vakuum (0,05 mm Druck) destillieren ließ und nach der Destillation zu langen schmalen Prismen erstarrte. Die Ausbeute der so erhaltenen und aus Essigester-Petroläther umkristallisierten Substanz betrug 36% d. Th.

Die Hydrierung des Benzylderivats geschah dann in einer Lösung von Eisessig, den man vorher durch Kochen mit Chromsäure [18]) gereinigt hatte. Man brachte zunächst den nach den Angaben von *Wieland-Tauß* und *v. Putnocky* [19]) erhaltenen Palladiumkatalysator mit wenig Eisessig in die Schüttelente, sättigte ihn mit Wasserstoff, gab dann die Eisessiglösung der Substanz vorsichtig hinzu und sättigte wiederum ab. Die Hydrierung ging glatt und ziemlich schnell vonstatten, und die aufgenommene Wasserstoffmenge entsprach innerhalb der durch das Verfahren bestimmten Fehlergrenzen durchaus der Theorie. Die erhaltene Glykolyl-glykolsäure erstarrte sofort nach der Isolierung zu derben Prismen, die nach wiederholtem Umkristallisieren den Schmelzpunkt 97—99 Grad ergaben, während *L. Wolf* und *A. Lütringhaus* für ihr Präparat 99—100 Grad angeben.

Nachdem sich somit die neue Methode für die Darstellung eines „Depsids“ als brauchbar erwiesen hatte, versuchte man, mit ihrer Hilfe die Glykolsäure in einen Alkohol hineinzukuppeln. Als erstes erstrebte man die Darstellung eines Glykolyl-azeton-glycerins,



und weiterhin die eines α-Glykolyl-glycerins,

18) Vergl. L. Gattermann, Praxis d. organ. Chemikers (22. Aufl. S. 366).
19) B. **52**, 1573 (1919).

$$\begin{array}{l} CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot CH_2 \cdot OH \\ | \\ CH \cdot OH \\ | \\ CH_2 \cdot OH \,. \end{array}$$

Dazu galt es zunächst, ein (Benzyl-glykolyl)-azeton-glycerin aufzubauen. 1,1 Mol Benzyl-glykolsäure-chlorid wurden also in Chloroformlösung allmählich unter kräftigem Schütteln in Kältemischung mit einem Überschuß von Pyridin und dann ebenso mit frisch destilliertem Azetonglycerin zusammengegeben. Nach zwei Tagen wurde das solange im Dunkeln aufbewahrte Reaktionsgemisch aufgearbeitet und der Benzyläther unseres Präparates in guter Ausbeute als farblose Flüssigkeit erhalten, die sich im hohen Vakuum gut destillieren ließ. Ihr Siedepunkt lag unter 0,04 mm Druck bei 152—153 Grad.

Das (Benzyl-glykolyl)-azeton-glycerin wurde dann wieder in einer Lösung von gereinigtem Eisessig mit dem früher erwähnten Palladiumkatalysator hydriert. Die dabei aufgenommene Wasserstoffmenge entsprach durchaus der Theorie, und die zur Hydrierung von 7 Gramm Benzylverbindung benötigte Zeit betrug zwei Stunden. Das Glykolyl-azeton-glycerin war auch eine farblose, bewegliche Flüssigkeit, die sich durch Hochvakuumdestillation gut reinigen ließ und durchaus zufriedenstellende Analysenresultate ergab.

Überdies wurde nun aus dem erhaltenen Glykolyl-azeton-glycerin durch Abspaltung der Isopropylidengruppe das α-Glykolyl-glycerin dargestellt, indem man das analysenreine Glykolyl-azeton-glycerin einer Verseifung mit 12,5prozentiger Essigsäure unterwarf und das so gewonnene Rohprodukt durch wiederholtes Waschen mit Wasser und Verjagen desselben im Hochvakuum reinigte. Ein darauf durchgeführter Destillationsversuch mit der Substanz führte selbst im Hochvakuum zur Zersetzung, so daß man sie, da auch ihre Kristallisation bisher nicht erreicht werden konnte, zur Identifizierung in ihr vollständiges Acetylderivat, das 1-(Acetyl-glykolyl)-2-3-diacetyl-glycerin,

$$\begin{array}{l} CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \quad CH_3 \\ | \\ CH \cdot O \cdot CO \cdot CH_3 \\ | \\ CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot CH_3 \,, \end{array}$$

überführen mußte.

Die Acetylierung geschah in Kältemischung mit einem im Überschuß angewandten Gemisch von Pyridin und Essigsäure-anhydrid und ergab eine farblose, bewegliche Flüssigkeit, die sich nun wieder im Hochvakuum gut destillieren ließ und dementsprechend nach wiederholter Fraktionierung durchaus zufriedenstellende Analysenresultate ergab.

Nach diesen Ergebnissen bemühte man sich dann um die Darstellung eines Triglykolyl-glycerins:

$$\begin{array}{l} CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot CH_2 \cdot OH \\ | \\ CH \cdot O \cdot CO \cdot CH_2 \cdot OH \\ | \\ CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot CH_2 \cdot OH\,. \end{array}$$

Es wurden dazu 3,3 Mol Benzyl-glykolsäure-chlorid in einer Lösung von trockenem Chloroform mit einem Überschuß von Pyridin unter guter Kühlung vorsichtig zusammengegeben und dieses Gemisch zu absolut trockenem Glycerin gebracht, um das Ganze wieder 2 Tage im Dunkeln aufzubewahren. Nach der darauffolgenden Aufarbeitung zeigte sich das erhaltene Rohprodukt von Tri-(benzyl-glykolyl)-glycerin als ein zäher, bräunlicher Syrup, der sich nun im Gegensatz zu den entsprechenden früheren Präparaten nicht mehr im Hochvakuum destillieren ließ und selbst dann noch allen Kristallisationsversuchen widerstand, als er durch dreimaliges Umfällen gereinigt worden war. Dieses Umfällen war so geschehen, daß man die Substanz in wenig Essigester löste und diese Lösung bei gleichzeitigem Filtrieren in einen großen Überschuß gekühlten Petroläthers, in dem die Substanz unlöslich ist, einlaufen ließ. Zur Identifizierung wurde das Tri-(benzyl-glykolyl)-glycerin zunächst durch tagelanges Belassen im Hochvakuumexsiccator über Phosphorpentoxyd von den letzten Resten Lösungsmittel befreit und darauf ein genau ausgewogenes Quantum mit einer bekannten Menge Alkali in methylalkoholischer Lösung verseift. Durch Titration ergab sich die bei der Verseifung gebundene Alkalimenge und damit der Acylgehalt der Substanz. Die Ergebnisse dieser Titrationen waren in Prozenten Acylgehalt:

I. 82,45% und II. 83,40%,

während sich der Theorie entsprechend

83,40% Acyl

berechnen.

In Anbetracht dieser guten Titrationsergebnisse wurde alsdann die syrupöse Substanz entsprechend den früheren Präparaten hydriert, jedoch ging die Wasserstoffaufnahme hier sehr viel langsamer als bei der Depsiddarstellung und der Hydrierung der Azeton-glycerin-verbindung. Eine Erklärung hierfür findet sich aber vielleicht darin, daß es ungeheuer schwierig ist, das zähflüssige Tri-(benzyl-glykolyl-)glycerin von den letzten Spuren stickstoffhaltiger Verunreinigungen zu befreien, die als Katalysatorgift das Palladium in seiner Wirksamkeit dann sehr beeinträchtigen. Immerhin wurden von 2,15 Gramm Substanz statt der theoretisch nötigen 294,8 ccm innerhalb 6½ Stunden deutlich 296,8 ccm Wasserstoff aufgenommen, und nach der Aufarbeitung ergab sich das Triglykolyl-glycerin als ein nur noch sehr schwach bräunlich gefärbter, zäher Syrup, der wieder durch Umfällen gereinigt wurde. Man löste dieses Mal in wenig Methylalkohol und konnte aus dieser Lösung ausfällen, indem man in viel gekühlten Äther einlaufen ließ. Auch hier gelang es jedoch nicht, zu einem kristallinen Präparat zu kommen. Man bestimmte deshalb zunächst wieder den Acylgehalt der Substanz und erhielt dabei statt der theoretisch berechneten 66,5% nur 64,9% Acyl. Zur Beurteilung dieses Resultates mag erwähnt sein, daß sich für ein Diglykolyl-glycerin ein Acylgehalt von 56,7% berechnet. Die Differenz von 1,6% Acyl bei unserer Bestimmung ist wahrscheinlich nur darauf zurückzuführen, daß die Substanz nicht lange genug im Hochvakuumexsiccator gelassen wurde und infolgedessen noch Lösungsmittel enthielt. Im übrigen aber wurden zur Identifizierung des Triglykolyl-glycerins noch zwei seiner Derivate hergestellt.

Als erstes versuchte man wieder die Acetylierung. Das Tri-(acetyl-glykolyl)-glycerin erhielt man ebenso wie das Acetylderivat des α-Glykolyl-glycerins mit einem im Überschuß angewandten Gemisch von Pyridin und Essigsäureanhydrid. Es ist eine farblose Flüssigkeit, die sich ohne weiteres im hohen Vakuum destillieren läßt und nach wiederholter Fraktionierung gute Analysenresultate gab.

Außerdem aber konnte man auch ein Tri-(benzoyl-glykolyl)-glycerin,

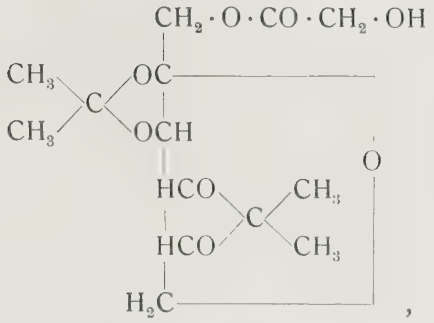
$$\begin{array}{l} CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot C_6H_5 \\ | \\ CH \cdot O \cdot CO \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot C_6H_5 \\ | \\ CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot C_6H_5 \,, \end{array}$$

gewinnen, indem man Triglykolyl-glycerin in Pyridinlösung unter ständiger Kühlung mit Benzoylchlorid behandelte. Aus dem Reaktionsgemisch ergab sich das Benzoylderivat als feine, zu kugligen Aggregaten vereinigte Nädelchen, deren Schmelzpunkt bei 83—85 Grad lag (nach vorherigem Sintern ab 78 Grad). Zur Analyse wurde wiederholt umkristallisiert, ohne daß sich jedoch der Schmelzpunkt änderte. Man trocknete in Azetondampf im Vakuum und erhielt danach in jeder Weise zufriedenstellende Analysenresultate. Trotzdem aber wurde auch mit dem Tri-(benzoyl-glykolyl)-glycerin eine Bestimmung seines Acylgehaltes durch Verseifung und titrimetrische Ermittlung der gebundenen Alkalimenge durchgeführt und dabei mit dem erhaltenen Ergebnis die Richtigkeit der Analysenresultate bekräftigt.

Somit ist wohl eindeutig gezeigt, daß die neue Synthese auch bei der Kupplung von α-Oxysäuren mit mehrwertigen Alkoholen in jeder Beziehung zufriedenstellend ist, nur erschweren die unangenehmen Eigenschaften der erhaltenen Körper, die man ja auch nicht anders erwarten konnte, ihre Isolierung und Identifizierung außerordentlich. Noch schwieriger mußten diese Tatsachen nun die Darstellung von Kupplungsprodukten mit echten Zuckern gestalten, da hier, wie sich ja schon bei den *Emil Fischerschen* Studien zur Tanninsynthese[20]) herausgestellt hatte, die Möglichkeit der Isomerenbildung der Zucker die Gewinnung eines einheitlichen Produktes sowieso ziemlich unmöglich macht. Dementsprechend waren auch die Körper, die *Emil Fischer* und Schüler aus einfachen Phenol-carbon-säuren oder Depsiden mit echten Zuckern herstellen konnten, großenteils amorph, und die Kupplungsprodukte, die nach der neuen Synthese aus Zuckern mit Glykolsäure erhalten wurden, zeigten sich ebenso großenteils als amorphe oder auch äußerst zähflüssige, syrupöse Substanzen. Sie ließen sich selbst im Hochvakuum nicht destillieren und wurden deshalb zur Identifizierung ebenso wie die Glycerinverbindung mit Alkali verseift, um durch Titration die dabei gebundene Alkalimenge und damit den Acylgehalt der Substanz zu bestimmen.

Zunächst gelang es jedoch, die Monoglykolyl-β-diazeton-fruktose,

20) E. Fischer, Unters. über Depside u. Gerbstoffe (Berlin 1919).



als eine gut kristallisierende Substanz zu erhalten, und auch die als Zwischenprodukt dargestellte Mono-(benzyl-glykolyl)-β-diazeton-fruktose war ein schön kristallisierter Körper.

Man erhielt ihn aus gut getrockneter und gepulverter β-Diazeton-fruktose, die in Chloroformlösung unter Beachtung der nötigen Vorsichtsmaßregeln mit 1,1 Mol Benzyl-glykolsäure-chlorid und einem geringen Überschuß Pyridin behandelt wurde.

Emil Fischer und Schüler hatten bei der Kupplung von Phenolcarbonsäuren mit echten Zuckern als organische Base immer das Chinolin gebraucht, und in der Beschreibung ihrer Synthesen [21]) heben die Verfasser auch ausdrücklich hervor, daß das Chinolin für diese Reaktionen am besten geeignet sei. Im Gegensatz dazu bewährte sich bei den hier geschilderten Kupplungen von Glykolsäure mit Zuckern, wie auch später noch gezeigt werden wird, das Pyridin weit besser als Chinolin.

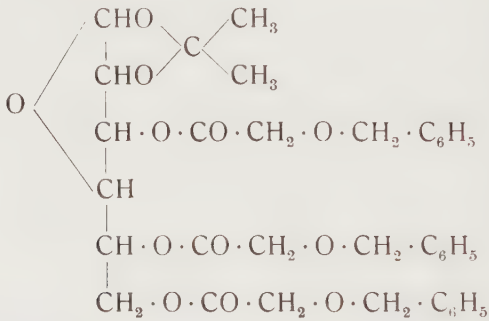
Die Benzylverbindung kristallisierte in langen, feinen Nadeln, die sich gut aus Äthylalkohol umkristallisieren ließen. Sie ist unlöslich nur in Wasser und Ligroin und ergab einen Schmelzpunkt von 84 Grad. Zur Kontrolle wurde auch der Schmelzpunkt einer Mischung mit β-Diazeton-fruktose bestimmt, der sich zu 68 Grad ergab, während die β-Diazeton-fruktose selbst bei 97 Grad schmilzt.

Die reduktive Abspaltung der Benzylgruppe geschah dann ebenso wie bei den entsprechenden früheren Präparaten. Die bei der Hydrierung aufgenommene Wasserstoffmenge entsprach durchaus dem von der Theorie geforderten Werte, und die Zeit, die zur Spaltung von 1 Gramm der Benzylverbindung benötigt wurde, betrug 25 Minuten. Die Monoglykolyl-β-diazeton-fruktose kristallisiert in teils sechseckigen, meist aber unregelmäßigen Plättchen, die bei

21) loc. cit.

128 Grad schmelzen. Sie läßt sich sehr gut aus Äthylalkohol umkristallisieren und ist unlöslich nur in Äther und Ligroin.

Nach diesen Ergebnissen bemühte man sich, mehrere Oxysäurereste in dieser Art in einen Zucker hineinzukuppeln, und benutzte dementsprechend zu einem weiteren Ansatz als Ausgangsmaterial Monazeton-glucose. Der gut getrocknete und gebeutelte Zucker wurde ganz in Parallele zu den vorher beschriebenen Versuchen mit 3,3 Mol Benzyl-glykolsäure-chlorid und 4 Mol Pyridin umgesetzt. Aus dem Reaktionsgemisch, das zwei Tage lang im dunklen Brutraum (bei 38 Grad) aufbewahrt worden war, erhielt man die in konzentrisch angeordneten Nadeln kristallisierende Tri-(benzyl-glykolyl)-monazeton-glucose,



in einer Ausbeute von 96% d. Th.

Daneben hatte man auch Monazeton-glucose mit derselben Menge Benzyl-glykolsäure-chlorid und 4 Mol Chinolin angesetzt. Es ergab sich jedoch im Gegensatz zu dem nur schwach gelb gefärbten, Pyridin enthaltenden Reaktionsgemisch eine tief dunkelrote Flüssigkeit, aus der die Benzylverbindung nur in einer Ausbeute von 17% d. Th. erhalten werden konnte. Obwohl das so gewonnene Produkt von ausgezeichneter Reinheit war, ist der Unterschied in der Menge des erstrebten Zuckerderivats doch so beträchtlich, daß die bessere Tauglichkeit des Pyridins für diese Synthese wohl deutlich hervortritt. Die Tri-(benzyl-glykolyl)-monazeton-glucose schmilzt bei 73 Grad und ist unlöslich nur in Wasser.

Bei ihrer Weiterverarbeitung wurden nun zwei Ziele verfolgt.

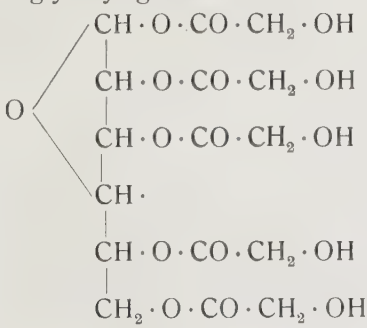
Zunächst erstrebte man eine Triglykolyl-monazeton-glucose und unterwarf dazu die Benzylverbindung der reduktiven Spaltung mit Palladium und Wasserstoff. 2 Gramm Ausgangsmaterial nahmen innerhalb 35 Minuten statt der berechneten 219,2 ccm Wasserstoff

229,4 ccm auf, also innerhalb der durch das Verfahren bedingten Fehlergrenzen wieder durchaus die der Theorie entsprechende Menge. Die erhaltene Triglykolyl-monazeton-glucose war eine farblose Masse von so zäher Beschaffenheit, daß sie sich nur sehr schwer kneten ließ. Leider konnte sie bisher nicht kristallin oder wenigstens fest amorph erhalten werden. Ihre Identifizierung geschah deshalb wieder durch titrimetrische Bestimmung der bei der Verseifung gebundenen Alkalimenge. Es ergab sich daraus für die Substanz ein Acylgehalt von 44,37%, während sie der Theorie entsprechend 44,92% Acyl enthalten mußte.

Überdies strebte man danach, von der Tri-(benzyl-glykolyl)-monazeton-glucose ausgehend, zu einer Triglykolyl-glucose zu gelangen und mußte dementsprechend zunächst den Isopropylidenrest aus dem Monazeton-glucose-derivat herausspalten. Dazu wurde eine Lösung des Ausgangsmaterials in Eisessig mit wenig 0,1 norm. Salzsäure am Rückflußkühler gekocht und aus dem erhaltenen Reaktionsgemisch die Tri-(benzyl-glykolyl)-glucose als schwach gelbe, sehr zähe, syrupöse Substanz erhalten.

Dieses Produkt befreite man dann wieder mit Palladium und Wasserstoff von seinen Benzylgruppen. Innerhalb 25 Minuten waren 1,2 Gramm Substanz mit Wasserstoff abgesättigt, wobei die aufgenommene Wasserstoffmenge wiederum durchaus mit der Theorie in Einklang stand. Auch die Triglykolyl-glucose war ein zäher, hellbrauner Syrup, der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte; jedoch ergab auch hier die titrimetrische Bestimmung der bei der Verseifung der Substanz gebundenen Alkalimenge, daß der Acylgehalt des Produktes dem durch Berechnung ermittelten Werte entspricht.

Das letzte Kupplungsprodukt dieser Art, das man schließlich noch erstrebte, war ein Glucosederivat, in dem alle fünf alkoholischen Hydroxyle des Zuckermoleküls mit Glykolsäure verestert sind, also eine Pentaglykolyl-glucose:



Gerade bei der Ausarbeitung eines Darstellungsverfahrens für das Benzylderivat dieser Verbindung zeigte sich noch einmal recht deutlich, wie wenig das von *Emil Fischer* für die Synthese seiner Zuckerderivate ausschließlich benutzte Chinolin für die behandelten Darstellungen tauglich ist. Wiederholte Ansätze aus gut getrockneter und gebeutelter Glucose und reichlich ausreichenden Mengen Benzyl-glykolsäure-chlorid und Chinolin führten selbst bei genauester Beachtung aller Vorsichtsmaßregeln immer zu tief roten bis schwarzen, dicken Syrupen, die auf keine Weise von ihren stickstoffhaltigen Beimengungen befreit und deshalb auch nicht hydriert werden konnten.

Weit bessere Resultate dagegen erhielt man mit Pyridin: Gut getrocknete und gebeutelte Glucose wurde mit einer Lösung von 6 Mol Benzyl-glykolsäure-chlorid in Chloroform und einem Überschuß Pyridin vorsichtig zusammengegeben und, nachdem eine klare Lösung entstanden war, zwei Tage lang im dunklen Brutraum aufbewahrt. Alsdann wurde aufgearbeitet und die Penta-(benzyl-glykolyl)-glucose als ein hellbrauner, zäher Syrup erhalten, der zwar auch nach wiederholtem Umfällen durch Einlaufenlassen in Petroläther aus einer konzentrierten Lösung in Essigester nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, aber doch bei der Verseifung und Titration der gebundenen Alkalimenge einen Acylgehalt ergab, der dem vermuteten Glucosederivat durchaus entspricht.

Die reduktive Abspaltung der Benzylgruppen aus dem so erhaltenen, stickstofffreien Produkt ging nun wieder sehr glatt und zufriedenstellend vor sich. 1,5 Gramm Penta-(benzyl-glykolyl)-glucose waren in einer halben Stunde mit Wasserstoff gesättigt und hatten dabei 4 ccm Wasserstoff mehr aufgenommen, als die Berechnung erfordert hatte. Die Pentaglykolyl-glucose konnte nach wiederholtem Abdampfen des erhaltenen Rohprodukts mit Methylalkohol als feste, amorphe Masse gewonnen werden, die an der Luft sofort zerfließt und zur Identifizierung ebenso wie die entsprechenden früheren Präparate verseift wurde. Durch Bestimmung der dabei gebundenen Alkalimenge ermittelte man einen Acylgehalt von 62,66%, während die Theorie 62,77% fordert.

Die neue Synthese hat sich somit auch bei der Darstellung von Abkömmlingen der echten Zucker bewährt, und wenn man nun den glatten Verlauf aller hier geschilderten Kupplungen bedenkt, muß man wohl ohne weiteres die Annahme als berechtigt gelten lassen, daß eine Übertragung der Methode auf andere α-Oxysäuren durchführbar ist. Vorbedingung für ihre Anwendungsmöglichkeit ist allerdings das Halogenderivat der α-Oxysäure. Überall da, wo

dieses nicht zugänglich ist und man von den in der Natur vorkommenden, eventuell optisch aktiven α-Oxysäuren ausgehen muß, könnte man jedoch vielleicht zum Verfahren der Carbobenzoxylierung nach *Max Bergmann* seine Zuflucht nehmen. Dieses Verfahren, das bisher von *Bergmann* und seinen Schülern nur in der Chemie der Aminosäuren angewendet worden ist, läßt sich sinngemäß natürlich auch auf die Oxysäuren übertragen.

Im übrigen wurde in einigen Vorversuchen auch die Möglichkeit geprüft, auf diesem Wege zu Glykolsäureabkömmlingen zu gelangen; man mußte jedoch feststellen, daß gerade in diesem Falle die verwendete Benzyl-glykolsäure und ihre Derivate viel angenehmere Eigenschaften haben, als die Carbobenzoxykörper.

Experimenteller Teil.

Benzyl-glykolsäure.

$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CH_2 \cdot COOH$.

In einem 1-l-Rundkolben, der gegen Zutritt der Luftfeuchtigkeit geschützt ist, werden 400 ccm Benzylalkohol mit 20 Gramm metallischem Natrium (2 Gramm-Atome) vorsichtig umgesetzt, wobei gegen Ende der Reaktion zur Beschleunigung des Umsatzes in einem Ölbade auf 130 Grad erhitzt wird. Dann gibt man allmählich unter Umschütteln eine konzentrierte Lösung von 40 Gramm Chloressigsäure in Benzylalkohol hinzu und hält unter weiterem häufigen Umschütteln vier Stunden lang im Ölbade bei einer Temperatur von 150 Grad. Das Reaktionsgemisch, das bald ein dickes, viel ausgeschiedenes Kochsalz enthaltendes Gemenge, bald aber auch eine durchscheinende, violett schillernde Flüssigkeit darstellt, wird im Vakuum der Wasserstrahlpumpe soweit wie möglich vom Benzylalkohol befreit (Badtemperatur 115 Grad), in nicht zu viel Wasser aufgenommen und zweimal mit 100 ccm Äther ausgeäthert. Darauf säuert man mit konzentrierter Salzsäure an, nimmt die in Freiheit gesetzte Benzyl-glykolsäure in Äther auf und trocknet die ätherische Lösung über Nacht mit Natriumsulfat. Am anderen Tage wird der Äther im Vakuum der Wasserstrahlpumpe verjagt und dann im Hochvakuum fraktioniert. Unter 0,2 mm Druck ging die Substanz aus einem Bade von 147 Grad bei 136 Grad über. Die Fraktionierung im Hochvakuum wurde wiederholt. Die Ausbeute an so gereinigter Substanz betrug 53 Gramm, das sind 75% d. Th. Die Benzyl-glykolsäure ist eine dicke, farblose Flüssigkeit.

5,119 mg Subst. gaben 12,150 mg CO_2 und 2,850 mg H_2O
$C_9H_{10}O_3$ (166,08) Ber. C 65,03 H 6,07%
Gef. C 64,76 H 6,23%

Benzyl-glykolsäure-chlorid.

$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CH_2 \cdot CO \cdot Cl$.

In einem Rundkölbchen, das durch ein kleines $CaCl_2$-Rohr gegen Luftfeuchtigkeit geschützt ist, werden 15 Gramm Benzyl-glykolsäure mit der fünffachen Menge trockenen Chloroforms versetzt

und dann 20,7 Gramm Phosphorpentachlorid (1,1 Mol) in mehreren Anteilen vorsichtig hinzugegeben. Sobald durch das Aufhören der stürmischen Salzsäureentwicklung die Beendigung der Reaktion angezeigt ist, verjagt man im Vakuum der Wasserstrahlpumpe das Chloroform und das gebildete Phosphoroxy-chlorid bei einer Badtemperatur bis zu 60 Grad und fraktioniert dann das Rohprodukt zweimal im Hochvakuum. Unter einem Druck von 0,2 mm ging die Substanz bei 81 Grad über (Badtemperatur 91 Grad). Die Ausbeute betrug 13 Gramm oder 78% d. Th. Es empfiehlt sich, die Destillation schnell und in kleinen Mengen auszuführen, da bei längerem Erhitzen leicht Zersetzung (Benzylchlorid-Abspaltung?) eintritt, worauf wohl auch die schlechten C, H-Werte der Analyse zurückzuführen sind.

4,059 mg Subst. gaben 8,590 mg CO_2 und 1,740 mg H_2O
3,436 mg Subst. gaben 0,662 mg Cl
$C_9H_9O_2Cl$ (184,53) Ber. C 58,53 H 4,92 Cl 19,22%
Gef. C 57,72 H 4,80 Cl 19,27%

Benzyl-glykolsäure-anilid.

$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_5$.

In einem kleinen Rundkölbchen wird 1 Gramm Anilin mit 20 ccm trockenem Chloroform versetzt und dann vorsichtig eine Lösung von 1 Gramm Benzyl-glykolsäure-chlorid in 5 ccm trockenem Chloroform dazugegeben. Das Gemisch, aus dem ein Niederschlag ausfällt, versetzt man mit Äther und wäscht die ätherische Lösung mit Wasser, verdünnter Schwefelsäure, Bicarbonatlösung und wieder mit Wasser. Schließlich verjagt man den Äther und reinigt das erhaltene Anilid, indem man es in absolutem Alkohol löst und nach dem Filtrieren der Lösung mit Wasser wieder ausfällt. Die haardünnen Kristalle, die bei 49 Grad schmelzen, wurden in einer Ausbeute von 1,1 Gramm oder 85% d. Th. erhalten. Zur Analyse wurde nochmals mit Alkohol-Wasser umgefällt und im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

4,810 mg Subst. gaben 13,150 mg CO_2 und 2,740 mg H_2O
3,209 mg Subst. gaben 0,166 ccm N_2 (27 Grad, 747 mm)
$C_{15}H_{15}O_2N$ (241,13) Ber. C 74,65 H 6,27 N 5,8%
Gef. C 74,56 H 6,38 N 5,8%

(Benzyl-glykolyl)-glykolsäure.

$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CH_2 \cdot CO \cdot O \cdot CH_2 \cdot COOH$.

In einem kleinen Rundkolben, der durch ein $CaCl_2$-Rohr gegen Luftfeuchtigkeit geschützt ist, werden 2 Gramm trockene, gepulverte Glykolsäure mit 20 ccm trockenem Chloroform versetzt, die Lösung in Eis-Kochsalz-Mischung abgekühlt und unter Schütteln in der Kältemischung zuerst mit 3,5 Gramm Dimethyl-anilin (1,1 Mol) und dann mit 5 Gramm Benzyl-glykolsäure-chlorid (1 Mol) allmählich zusammengegeben. Es wird in der Kältemischung weiter geschüttelt bis Lösung eingetreten ist und diese dann bis zum anderen Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die jetzt dunkelgrüne Lösung wäscht man mit Eiswasser, eiskalter, verdünnter Salzsäure und wieder mit Eiswasser und trocknet mit Natriumsulfat. Im Vakuum der Wasserstrahlpumpe wird darauf vom Chloroform befreit, in 15 ccm trockenem Azeton aufgenommen, mit ebenfalls 15 ccm Kaliumbicarbonatlösung, die in kleinen Anteilen hinzugegeben werden, vorsichtig durchgeschüttelt und schließlich zweimal mit Äther ausgeäthert. Durch Ansäuern mit konzentrierter Salzsäure setzt man alsdann die (Benzyl-glykolyl)-glykolsäure in Freiheit, nimmt sie in Äther auf, filtriert und trocknet mit Natriumsulfat. Nach dem Vertreiben des Äthers im Wasserstrahlvakuum wird dann das erhaltene Rohprodukt im Hochvakuum fraktioniert. Unter 0,05 mm Druck ergab sich zuerst ein kleiner Vorlauf bei 120 Grad (Badtemperatur 135—140 Grad) und bei 151 Grad (Badtemperatur 170 Grad) folgte die Substanz. Sie erstarrte nach einigem Stehen in der Vorlage zu langen, schmalen Prismen und wurde zur Analyse aus einer Lösung in Essigester durch Zugeben von Petroläther umgefällt. Die Ausbeute an so gereinigter Substanz betrug 2,15 Gramm, das sind 36% d. Th. Als Schmelzpunkt ergab sich: 59 Grad, nach vorherigem Sintern bei 55—56 Grad. Die Substanz ist leicht löslich in Essigester, Eisessig, Äther, Azeton, Methyl- und Äthylalkohol, während sie sich in Wasser und Ligroin sehr schwer löst.

4,901 mg Subst. gaben 10,580 mg CO_2 und 2,360 mg H_2O

$C_{11}H_{12}O_5$ (224,10) Ber. C 58,90 H 5,40%

Gef. C 58,90 H 5,39%

Glykolyl-glykolsäure.

$OH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot O \cdot CH_2 \cdot COOH$.

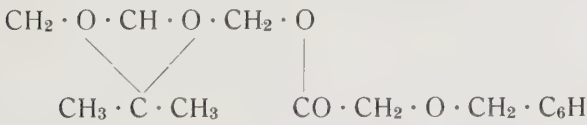
Ein Gramm Palladiumkatalysator [22]) wurde mit 10 ccm Eisessig [23]) in eine Schüttelente gebracht und mit Wasserstoff abgesättigt. Dann gab man eine Lösung von 1,68 Gramm (Benzyl-glykolyl)-glykolsäure in 30 ccm Eisessig hinzu und sättigte wiederum ab. Die Substanz absorbierte innerhalb 14 Minuten 182,2 ccm Wasserstoff, während nach der Berechnung für 2 Atome Wasserstoff 183,3 ccm aufgenommen werden mußten (Luftdruck 761 mm, Temperatur 18 Grad).

Der Inhalt der Hydrierente wurde vom Katalysator abfiltriert und erstarrte im Kolben, nachdem er im Wasserstrahlvakuum vom Eisessig befreit worden war (Badtemperatur 45 Grad). Die derben Prismen wurden mit Äther verrieben und dann abgesaugt. Die Ausbeute betrug 0,8 Gramm oder 80% d. Th. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Essigester ergab die Substanz einen Schmelzpunkt von 97—99 Grad [24]). Sie ist leicht löslich in Wasser, Eisessig, Azeton, Methyl- und Äthylalkohol, in warmem Essigester und Chloroform, nur wenig in Äther und so gut wie gar nicht in Ligroin.

Die Analyse der Glykolyl-glykolsäure ergab aus:

4,751 mg Subst. 6,240 mg CO_2 und 1,980 mg H_2O
$C_4H_6O_5$ (134,05) Ber. C 35,81 H 4,51%
Gef. C 35,83 H 4,66%

(Benzyl-glykolyl)-azeton-glycerin.



In einem kleinen Rundkölbchen, das man durch Aufsetzen eines kleinen $CaCl_2$-Rohres gegen Zutritt der Luftfeuchtigkeit geschützt hat, werden 9 Gramm Benzyl-glykolsäure-chlorid (1,1 Mol) mit 5 ccm trockenem Chloroform und dann allmählich unter Schütteln in Kältemischung mit einem Gemisch von 5,5 Gramm Pyridin

22) Nach Wieland-Tauß u. v. Putnocky; B. **52**, 1573 (1919).

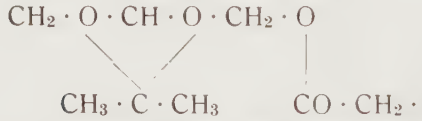
23) Gereinigt durch Kochen mit Chromsäure; L. Gattermann, Praxis d. organ. Chemikers (22. Aufl. S. 366).

24) Wolf und Lütringhaus geben an: Smp. 99—100 Grad.

(1,7 Mol) und 5 ccm trockenem Chloroform versetzt. Darauf läßt man ebenso vorsichtig 5,5 Gramm Azeton-glycerin hinzutropfen und setzt das Schütteln fort, bis sich alles zu einer klaren, gelben Lösung umgesetzt hat, die zwei Tage lang bei Zimmertemperatur, unter Ausschluß des Tageslichtes stehenbleibt. Die nun etwas dunkler gefärbte Lösung nimmt man in Wasser-Äther auf und wäscht möglichst schnell nacheinander mit Eiswasser, eiskalter, verdünnter Schwefelsäure, mit Natriumbicarbonatlösung und wieder mit Eiswasser. Alsdann trocknet man die ätherische Lösung mit Natriumsulfat, verjagt den Äther im Vakuum der Wasserstrahlpumpe und fraktioniert das erhaltene Rohprodukt von (Benzyl-glykolyl)-azeton-glycerin im Hochvakuum. Unter 0,04 mm Druck ging die Substanz aus einem Bade von 170 Grad bei 152—153 Grad über. Die Fraktionierung im Hochvakuum wurde wiederholt und danach die Substanz in einer Ausbeute von 8,8 Gramm oder 75,5% d. Th. erhalten.

5,057 mg Subst. gaben 11,945 mg CO_2 und 3,300 mg H_2O
$C_{15}H_{20}O_5$ (280,16) Ber. C 64,25 H 7,20%
Gef. C 64,42 H 7,30%

Glykolyl-azeton-glycerin.



1 Gramm Palladiumkatalysator [25]) wurde mit 10 ccm Eisessig [26]) in eine Schüttelente gebracht und mit Wasserstoff abgesättigt. Darauf brachte man eine Lösung von 7 Gramm (Benzyl-glykolyl)-azeton-glycerin in 30 ccm Eisessig hinzu und sättigte wiederum mit Wasserstoff. Innerhalb zwei Stunden absorbierte die Substanz 642,7 ccm Wasserstoff, während der Berechnung entsprechend für 2 Atome Wasserstoff 610,2 ccm aufgenommen werden mußten (Luftdruck 765,5 mm, Temperatur 19 Grad).

Nach beendeter Hydrierung wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum der Wasserstrahlpumpe, bei einer Badtemperatur von 45 Grad vom Eisessig befreit. Dann nahm man noch zweimal in Azeton auf und verjagte dieses jeweils wieder im Vakuum wie vorher. Das erhaltene Rohprodukt wurde schließlich durch dreimalige Destillation im Hochvakuum gereinigt. Unter

25) loc. cit.
26) loc. cit.

0,05 mm Druck ging die Substanz aus einem Bade von 115 Grad bei 91 Grad über. Die Ausbeute betrug 3,7 Gramm oder 78% der Theorie.

5,020 mg Subst. gaben 9,330 mg CO_2 und 3,370 mg H_2O
$C_8H_{14}O_5$ (190,11) Ber. C 50,48 H 7,42%
Gef. C 50,69 H 7,51%

α-Glykolyl-glycerin.

$$\begin{array}{l} CH_2 \cdot OH \cdot CH \cdot OH \cdot CH_2 \cdot O \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad CO \cdot CH_2 \cdot OH\,. \end{array}$$

4 Gramm Glykolyl-azeton-glycerin wurden mit 20 ccm 12,5-prozentiger Essigsäure eine Stunde lang im Wasserbade erhitzt und dann die Essigsäure und das freigewordene Azeton im Vakuum der Wasserstrahlpumpe bei 35 Grad Badtemperatur verjagt. Zur Reinigung nahm in etwas Wasser auf, schüttelte kräftig durch und destillierte dann das Wasser an der Hochvakuumpumpe bei 20 Grad wieder weg. Dieses Durchschütteln mit Wasser und Verjagen desselben an der Hochvakuumpumpe wiederholte man so lange, bis die Substanz nicht mehr sauer reagierte. Da das so gewonnene Produkt, das sich in einer Ausbeute von ungefähr 73% d. Th. ergeben hatte, nicht zum Kristallisieren gebracht werden konnte und auch nicht destillierbar war, wurde es zu seiner Identifizierung in sein vollständiges Acetylderivat, das 1-(Acetyl-glykolyl)-2, 3-diacetyl-glycerin übergeführt.

1-(Acetyl-glykolyl)-2, 3-diacetyl-glycerin.

$$\begin{array}{lll} CH_2 \cdot O \qquad\qquad \cdot & CH \cdot O \;\cdot & CH_2 \cdot O \\ \quad | & \quad | & \quad | \\ \quad CO \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot CH_3 & \quad CO \cdot CH_3 & \quad CO \cdot CH_3\,. \end{array}$$

2 Gramm α-Glykolyl-glycerin werden in einem Rundkölbchen, das durch ein $CaCl_2$-Rohr gegen den Zutritt der Luftfeuchtigkeit geschützt ist, in einer Kältemischung abgekühlt und ein ebenfalls in Kältemischung gut vorgekühltes Gemisch von 15 ccm Essigsäure-anhydrid und 15 ccm Pyridin hinzugegeben. Man läßt bis zum nächsten Tage stehen und verjagt dann im Vakuum der Wasserstrahlpumpe bei einer Badtemperatur von 40 Grad nicht verbrauchtes Essigsäure-anhydrid und Pyridin. Danach nimmt man in

30 ccm Chloroform auf, wäscht möglichst schnell nacheinander mit Eiswasser, eiskalter, verdünnter Schwefelsäure, mit Natriumbicarbonatlösung und wieder mit Eiswasser und trocknet endlich die Chloroformlösung mit Natriumsulfat. Darauf vertreibt man das Chloroform und fraktioniert das erhaltene Rohprodukt zweimal im Hochvakuum. Unter 0,05 mm Druck ergab sich bei 92 Grad (Badtemperatur 110 Grad) zuerst ein kleiner Vorlauf, und bei 118 Grad (Badtemperatur 130 Grad) folgte die Substanz.

4,689 mg Subst. gaben 8,170 mg CO_2 und 2,480 mg H_2O
$C_{11}H_{16}O_8$ (276,13) Ber. C 47,80 H 5,84%
Gef. C 47,52 H 5,92%

Acetylbestimmung nach *Freudenberg:*

0,3108 g Subst. verbrauchten 33,25 ccm 0,1-n. NaOH
$C_3H_7O_3(CO \cdot CH_3)_3$ Ber. $CH_3 \cdot CO$ 46,74 Gef. $CH_3 \cdot CO$ 46,03%

Tri-(benzyl-glykolyl)-glycerin.

$$\begin{array}{l} CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot CH_2 \cdot O \cdot CH_2 \cdot C_6H_5 \\ | \\ CH \cdot O \cdot CO \cdot CH_2 \cdot O \cdot CH_2 \cdot C_6H_5 \\ | \\ CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot CH_2 \cdot O \cdot CH_2 \cdot C_6H_5 \,. \end{array}$$

In einem Rundkolben, der durch ein $CaCl_2$-Rohr gegen Luftfeuchtigkeit geschützt ist, werden 26,5 Gramm Benzyl-glykolsäurechlorid (3,3 Mol) in 10 ccm trockenem Chloroform gelöst und unter Kühlung in Kältemischung allmählich eine Lösung von 17,5 Gramm Pyridin (5 Mol) in 25 ccm Chloroform dazugegeben. In einen zweiten Rundkolben mit aufgesetztem $CaCl_2$-Rohr hat man überdies 4 Gramm trockenes Glycerin gebracht, zu dem die erhaltene dicke, gelbe Flüssigkeit ebenfalls unter Kühlung in Kältemischung gegeben wird, um das Ganze zu schütteln, bis es homogenen Charakter angenommen hat. Man läßt zwei Tage lang bei Zimmertemperatur im Dunkeln stehen, nimmt dann in Wasser-Äther auf und wäscht mit Eiswasser, eiskalter, verdünnter Schwefelsäure, mit Natriumbicarbonatlösung und wieder mit Eiswasser. Darauf wird mit Natriumsulfat getrocknet und die trockene Lösung im Vakuum der Wasserstrahlpumpe vom Äther befreit. Das so erhaltene Produkt wird durch dreimaliges Umfällen gereinigt, indem man in wenig Essigester löst, filtriert und durch Einlaufenlassen in einen Überschuß von Petroläther wieder ausfällt. Die hellbraune, syrupöse Substanz trocknet man mehrere Tage lang an der Hoch-

vakuumpumpe in einem durch Phosphorpentoxyd trocken gehaltenen Exsiccator und kann schließlich ihren Acylgehalt dadurch ermitteln, daß man sie mit Alkali verseift und die dabei gebundene Alkalimenge durch Titration bestimmt. Ausbeute 14,7 Gramm oder 75% d. Th.

Titrationen: Die Substanz wurde in 15 ccm einer methylalkoholischen Kalilauge gelöst, die etwas mehr als die zur Verseifung nötige Menge Alkali enthält.

I. 0,3480 g Subst. verbrauchten die 19,25 ccm 0,1-n. H_2SO_4 entsprechende Menge Kalilauge.

II. 0,4440 g Subst. verbrauchten die 24,78 ccm 0,1-n. H_2SO_4 entsprechende Menge Kalilauge.

$C_3H_5O_3(C_9H_9O_2)_3$ Ber. $C_9H_9O_2$ 83,40 Gef. 82,45; 83,40%

Triglykolyl-glycerin.

$$\begin{array}{l} CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot CH_2 \cdot OH \\ | \\ CH \cdot O \cdot CO \cdot CH_2 \cdot OH \\ | \\ CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot CH_2 \cdot OH\,. \end{array}$$

1 Gramm Palladiumkatalysator [27]) wurde mit 10 ccm Eisessig [28]) in eine Schüttelente gebracht und mit Wasserstoff abgesättigt. Dann gab man eine Lösung von 2,15 g Tri-(benzyl-glykolyl)-glycerin in 30 ccm Eisessig hinzu und schüttelte wieder zur Wasserstoffaufnahme. Die Substanz absorbierte innerhalb 6½ Stunden [29]) 296,8 ccm Wasserstoff, während für 6 Atome Wasserstoff der Berechnung entsprechend 294,8 ccm aufgenommen werden mußten (Luftdruck 763,0 mm, Temperatur 19 Grad).

Nach beendeter Hydrierung wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakum der Wasserstrahlpumpe, bei einer Badtemperatur von 45 Grad vom Eisessig befreit. Dann wurde zweimal in Azeton aufgenommen und dieses jeweils im Vakuum wie vorher verjagt. Die so erhaltene, schwach gelbliche, syrupöse Substanz reinigte man durch Einfiltrieren in einen Überschuß von Äther aus einer Lösung von Methylalkohol und trocknete schließlich den

27) loc. cit.
28) loc. cit.
29) Eine Erklärung für die langsame Wasserstoffaufnahme findet sich im theoretischen Teil der Arbeit.

Syrup in einem durch Phosphorpentoxyd trocken gehaltenen Exsiccator an der Hochvakuumpumpe. Die Ausbeute betrug 1,03 Gramm oder 97% d. Th.

Titration: Die Substanz wurde in wenig Methylalkohol gelöst, mit einem Überschuß von NaOH versetzt und blieb dann bis zum anderen Tage stehen:

0,3600 g Subst. verbrauchten die 39,57 ccm 0,1-n. H_2SO_4 entsprechende Menge Natronlauge.

$C_3H_5O_3(C_2H_3O_2)_3$ Ber. $C_2H_3O_2$ 66,54 Gef. 64,88%

Tri-(acetyl-glykolyl)-glycerin.

$$\begin{array}{l} CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot CH_3 \\ | \\ CH \cdot O \cdot CO \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot CH_3 \\ | \\ CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot CH_3 \,. \end{array}$$

In einem Rundkölbchen, das durch Aufsetzen eines kleinen $CaCl_2$-Rohres gegen den Zutritt der Luftfeuchtigkeit geschützt ist, werden unter Kühlung mit Kältemischung 0,95 g Triglykolylglycerin mit einem ebenfalls in Kältemischung vorgekühlten Gemisch von 5 ccm Pyridin und 5 ccm Essigsäure-anhydrid vorsichtig zusammengegeben und geschüttelt, bis Lösung eingetreten ist. Man läßt bis zum anderen Tage stehen und verjagt dann im Vakuum der Wasserstrahlpumpe nicht verbrauchtes Essigsäureanhydrid und Pyridin. Das so erhaltene Rohprodukt wird schließlich zweimal im Hochvakuum fraktioniert. Unter 0,05 mm Druck lag der Siedepunkt der Substanz bei 177—180 Grad (Badtemperatur 210 Grad). Ausbeute 1,1 Gramm oder 78% d. Th.

Zur Analyse wurde die Substanz in Chloroform gelöst und möglichst schnell nacheinander mit Eiswasser, eiskalter, verdünnter Schwefelsäure, mit Natriumbicarbonatlösung und wieder mit Eiswasser gewaschen. Darauf wurde mit Natriummsulfat getrocknet, die Chloroformlösung im Vakuum der Wasserstrahlpumpe vom Lösungsmittel befreit und dann die Substanz noch einmal im Hochvakuum fraktioniert.

4,465 mg Subst. gaben 7,560 mg CO_2 und 2,120 mg H_2O

$C_{15}H_{20}O_{12}$ (392,16) Ber. C 45,90 H 5,14%

Gef. C 46,18 H 5,31%

Tri-(benzoyl-glykolyl)-glycerin.

$$\begin{array}{l} CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot C_6H_5 \\ | \\ CH \cdot O \cdot CO \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot C_6H_5 \\ | \\ CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot C_6H_5 \,. \end{array}$$

0,3 Gramm Triglykolyl-glycerin wurden unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit durch schwaches Erwärmen in 0,5 ccm trockenem Pyridin gelöst. Nach dem Abkühlen versetzte man unter Umschütteln mit einer Lösung von 0,55 ccm Benzoylchlorid in 1,1 ccm trockenem Pyridin und schwächte die wieder eintretende Erwärmung durch Kühlen in Eis ab. Nachdem das Ganze eine Stunde lang gestanden hatte, goß man in die fünffache Menge Wasser ein, ließ zur Zerstörung des unverbrauchten Benzoylchlorids eine weitere halbe Stunde stehen und extrahierte schließlich das ausgefallene Öl mit Chloroform. Die Chloroformlösung wurde mit Eiswasser, eiskalter, verdünnter Schwefelsäure, mit Natriumbicarbonatlösung und wieder mit Eiswasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Chloroforms im Vakuum der Wasserstrahlpumpe bei einer Badtemperatur von 35 Grad wurden mit dem erhaltenen, syrupösen Rohprodukt Kristallisationsversuche unternommen, bei denen sich aus Alkohol Kristalle ergaben. Beim Animpfen kristallisierte der ganze Syrup. Die Ausbeute betrug 0,35 Gramm, das sind 54% d. Th.

Zum Umkristallisieren der schwach gelblich gefärbten Substanz eignete sich am besten Methylalkohol. Es ergaben sich feine, zu kugligen Aggregaten vereinigte Nädelchen vom Schmelzpunkt 83 bis 85 Grad nach vorherigem Sintern bei etwa 78 Grad. Zur Analyse wurde noch einmal umkristallisiert, ohne daß sich jedoch der Schmelzpunkt änderte. Die Substanz ist kalt löslich in Eisessig und Chloroform, schwerer in Äther, heiß löslich in Methylalkohol und Äthylalkohol und nur wenig löslich in siedendem Wasser und Ligroin.

4,419 mg Subst. gaben 10,125 mg CO_2 und 1,890 mg H_2O

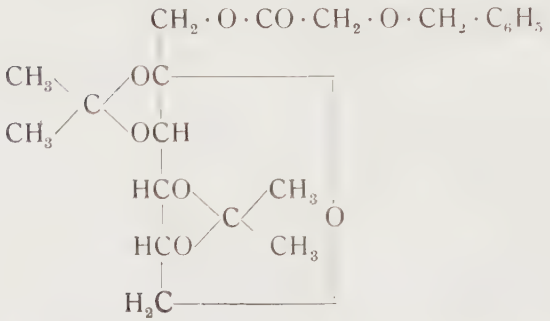
$C_{30}H_{26}O_{12}$ (578,21) Ber. C 62,26 H 4,53%
Gef. C 62,49 H 4,79%

Titration: Die Substanz wurde in 10 ccm Alkohol heiß gelöst, dazu 10 ccm 0,1-n. Natronlauge gegeben und das Ganze über Nacht aufbewahrt.

0,0649 g Substanz verbrauchten 6,67 ccm 0,1-n. NaOH.

$C_3H_5O_3(C_9H_7O_3)_3$ Ber. Gesamt-acyl 84,60%
Gef. Gesamt-acyl 83,77%

Mono-(benzyl-glykolyl)-β-diazeton-fruktose.



In einem Rundkolben, der durch Aufsetzen eines $CaCl_2$-Rohres gegen Luftfeuchtigkeit geschützt ist, werden 1,7 g gut getrocknete β-Diazeton-fruktose [30]) unter Schütteln in Kältemischung allmählich mit einer Lösung von 1,33 g Benzyl-glykolsäure-chlorid (1,1 Mol) in 8 ccm trockenem Chloroform zusammengegeben. Dann tropft man unter dauernder Kühlung langsam eine Lösung von 0,6 g Pyridin (1,1 Mol) in 5 ccm Chloroform hinzu und bewahrt die entstandene, farblose, klare Flüssigkeit zwei Tage lang im dunklen Brutraum (38 Grad) auf. Die auch dann noch farblose Lösung wird nun mit Chloroform verdünnt, mit Eiswasser, eiskalter, verdünnter Schwefelsäure und wieder mit Eiswasser gewaschen und schließlich mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Vertreiben des Chloroforms im Vakuum der Wasserstrahlpumpe ergibt sich dann das Zuckerderivat als kristalline Masse, die sich am besten aus wenig Äthylalkohol umkristallisieren läßt. Die langen, feinen Nadeln schmelzen bei 84 Grad und die erhaltene Ausbeute betrug nach wiederholtem Umkristallisieren 1,8 g oder 67,5% d. Th. In Eisessig, Essigester, Azeton, Chloroform, Äther und Methylalkohol ist die Substanz leicht löslich, schwerer dagegen in kaltem Äthylalkohol und praktisch unlöslich in Wasser und Ligroin.

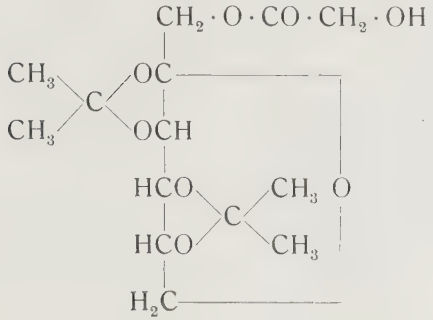
5,025 mg Subst. gaben 11,350 mg CO_2 und 3,100 mg H_2O

$C_{21}H_{28}O_8$ (408,23) Ber. C 61,73 H 6,91%

Gef. C 61,60 H 6,89%

30) B. **63**, 843 (1930).

Monoglykolyl-β-diazeton-fruktose.



0,3 g Palladiumkatalysator [31]) wurden mit 10 ccm Eisessig [32]) in eine Schüttelente gebracht und mit Wasserstoff abgesättigt. Dann gab man eine Lösung von 1 g Mono-(benzyl-glykolyl)-β-diazeton-fruktose in 20 ccm Eisessig hinzu und sättigte wiederum ab. Innerhalb 25 Minuten wurden dabei 65,9 ccm Wasserstoff aufgenommen, während der Berechnung entsprechend für 2 Atome Wasserstoff 60,6 ccm absorbiert werden mußten (Luftdruck 759,5 mm, Temperatur 19,5 Grad).

Der Inhalt der Hydrierente wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum der Wasserstrahlpumpe, bei einer Badtemperatur von 45 Grad vom Eisessig befreit. Das so erhaltene Rohprodukt konnte durch Zugeben von etwas Methylalkohol zur Kristallisation gebracht werden. Nach dem Umkristallisieren aus Äthylalkohol erhielt man teils sechseckige, meist aber unregelmäßige Plättchen, die bei 128 Grad schmolzen. Die Ausbeute betrug 0,6 g oder 77% d. Th. Die Substanz ist leicht löslich in Eisessig, Essigester, Azeton, Chloroform, Methylalkohol und warmem Äthylalkohol, schwerer in Wasser und so gut wie gar nicht in Äther und Ligroin.

4,846 mg Subst. gaben 9,390 mg CO_2 und 2,950 mg H_2O
$C_{14}H_{22}O_8$ (318,18) Ber. C 52,80 H 6,97%
Gef. C 52,85 H 6,81%

Titration: Die Substanz wurde in 8 ccm Methylalkohol gelöst, dazu 5 ccm 0,1-n. NaOH gegeben und das Ganze zwei Stunden lang aufbewahrt.

---

31) loc. cit.
32) loc. cit.

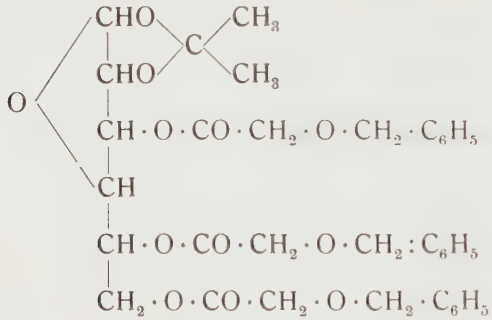
0,1062 g Subst. verbrauchten 3,39 ccm 0,1-n. NaOH
$C_{12}H_{19}O_6(C_2H_3O_2)$ Ber. $C_2H_3O_2$ 18,55%
Gef. $C_2H_3O_2$ 18,84%

Drehung in Chloroform (von verschiedenen Präparaten):

$$[\alpha]_D^{21} = \frac{-1{,}63 \cdot 2}{0{,}1163} = -28{,}03 \text{ Grad}$$

$$[\alpha]_D^{21} = \frac{-1{,}47 \cdot 2}{0{,}0959} = -30{,}65 \text{ Grad}$$

Tri-(benzyl-glykolyl)-monazeton-glucose.



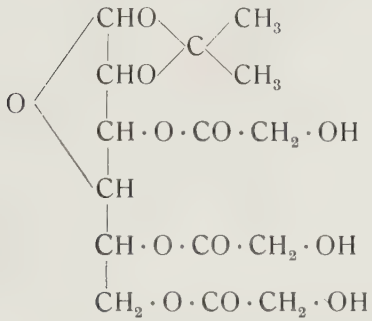
In einen Rundkolben, der durch ein $CaCl_2$-Rohr gegen den Zutritt der Luftfeuchtigkeit geschützt ist, werden 5 g gut getrocknete und gebeutelte Monazeton-glucose[33]) gegeben und dazu unter Schütteln in Kältemischung allmählich eine Lösung von 14 g Benzyl-glykolsäure-chlorid (3,3 Mol) in 20 ccm trockenem Chloroform getropft. Dann gibt man ebenso eine Lösung von 7,2 g Pyridin (4 Mol) in 20 ccm trockenem Chloroform hinzu und bewahrt die entstandene, schwach gelb gefärbte, klare Lösung zwei Tage lang unter Ausschluß des Tageslichtes im Brutraum (38 Grad) auf. Darauf wird mit Chloroform verdünnt, mit Eiswasser, eiskalter, verdünnter Schwefelsäure und wieder mit Eiswasser gewaschen und dann mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Befreien der Chloroformlösung vom Lösungsmittel erstarrt die Substanz sofort

33) B. **63**, 843 (1930).

im Kolben und läßt sich dann gut aus Methylalkohol umkristallisieren. Es wurden 14,5 g oder 96% d. Th. konzentrisch angeordneter Nadeln erhalten, die bei 73 Grad schmolzen. Die Verbindung ist leicht löslich in Eisessig, Essigester, Chloroform, Äther, Azeton, in warmem Methyl- und Äthylalkohol und praktisch unlöslich in Wasser.

4,798 mg Subst. gaben 11,425 mg CO_2 und 2,620 mg H_2O
$C_{36}H_{40}O_{12}$ (664,32) Ber. C 65,03 H 6,07%
Gef. C 64,94 H 6,11%

Triglykolyl-monazeton-glucose.



1 g Palladiumkatalysator [34]) wurde mit 10 ccm Eisessig [35]) in eine Schüttelente gebracht und mit Wasserstoff abgesättigt. Dann gab man eine Lösung von 2 g Tri-(benzyl-glykolyl)-monazeton-glucose in 30 ccm Eisessig hinzu und sättigte wiederum ab. Innerhalb 35 Minuten wurden von der Substanz 229,4 ccm Wasserstoff absorbiert, während der Berechnung entsprechend für 6 Atome Wasserstoff 219,2 ccm aufgenommen werden mußten (Luftdruck 766,5 mm, Temperatur 18 Grad).

Nach beendeter Hydrierung wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum der Wasserstrahlpumpe bei einer Badtemperatur von 45 Grad vom Eisessig befreit. Dann nahm man in Methylalkohol auf und vertrieb auch das Methanol wieder im Vakuum der Wasserstrahlpumpe. Das Aufnehmen in Methylalkohol und Verdampfen desselben wurde schließlich noch einmal wiederholt und dann die Substanz in einem durch Phosphorpentoxyd

34) loc. cit.
35) loc. cit.

trocken gehaltenen Exsiccator am Hochvakuum mehrere Tage lang getrocknet. Die Ausbeute betrug 1,03 g, das sind 87% d. Th.

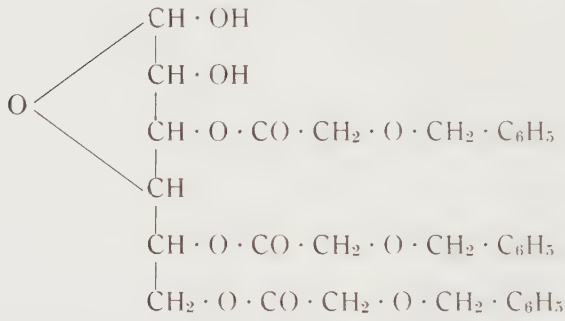
Titration: Die Substanz wurde in 10 ccm Methylalkohol gelöst, dazu 30 ccm 0,1-n. NaOH gegeben und das Ganze eine Stunde lang aufbewahrt.

0,3206 g Subst. verbrauchten 24,1 ccm 0,1-n. NaOH

$C_9H_{13}O_6(C_2H_3O_2)_3$ Ber. $C_2H_3O_2$ 44,92%

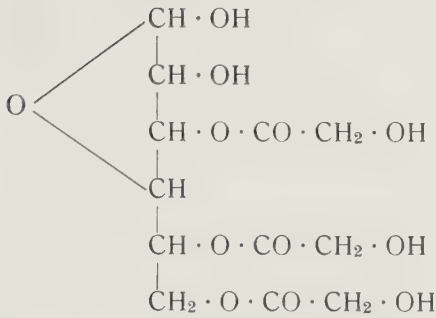
Gef. $C_2H_3O_2$ 44,37%

Tri-(benzyl-glykolyl)-glucose.



Um aus der Tri-(benzyl-glykolyl)-monazeton-glucose den Isopropylidenrest herauszuspalten, brachte man 2 g Substanz in einem Schliffkölbchen mit 30 ccm Eisessig in Lösung, gab 3 ccm 0,1-n. Salzsäure hinzu und kochte eine halbe Stunde lang am Rückflußkühler. Dann ließ man langsam abkühlen und verjagte den Eisessig im Vakuum der Wasserstrahlpumpe. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen, bis im Waschwasser keine Säure mehr nachzuweisen war und alsdann die Chloroformlösung mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Vertreiben des Lösungsmittels im Vakuum der Wasserstrahlpumpe dampfte man schließlich ebenfalls im Wasserstrahlvakuum zweimal mit Methylalkohol ab und trocknete darauf in einem durch Phosphorpentoxyd trocken gehaltenen Exsiccator mehrere Tage lang an der Hochvakuumpumpe. Man erhielt so 1,4 g Tri-(benzyl-glykolyl)-glucose, das sind 74% d. Th.

Triglykolyl-glucose.



1 g Palladiumkatalysator [36]) wurde mit 10 ccm Eisessig [37]) in eine Schüttelente gebracht und mit Wasserstoff abgesättigt. Dann gab man eine Lösung von 1,2 g Tri-(benzyl-glykolyl)-glucose in 25 ccm Eisessig hinzu und schüttelte wieder zur Wasserstoffaufnahme. Die Substanz absorbierte in 25 Minuten 148,4 ccm Wasserstoff, während der Berechnung entsprechend für 6 Atome Wasserstoff 142,0 ccm aufgenommen werden mußten (Luftdruck 765 mm, Temperatur 20,5 Grad).

Nach beendeter Hydrierung wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum der Wasserstrahlpumpe bei einer Badtemperatur von 45 Grad vom Eisessig befreit. Darauf wurde zweimal mit Methylalkohol abgedampft und dann mehrere Tage lang im Phosphorpentoxyd enthaltenden Exsiccator an der Hochvakuumpumpe getrocknet. Es wurden 0,62 g Substanz erhalten, das sind 91% d. Th.

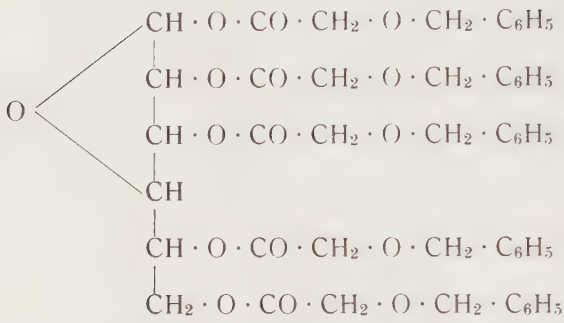
Titration: Die Substanz wurde in 10 ccm Methylalkohol gelöst, 30 ccm 0,1-n. NaOH dazugegeben und das Ganze über Nacht aufbewahrt.

0,3183 g Subst. verbrauchten 26,65 ccm 0,1-n. NaOH

$C_6H_9O_6(C_2H_3O_2)_3$	Ber. $C_2H_3O_2$	50,00%
	Gef. $C_2H_3O_2$	49,42%

36) loc. cit.
37) loc. cit.

Penta-(benzyl-glykolyl)-glucose.



In einem Rundkolben, der durch Aufsetzen eines $CaCl_2$-Rohres gegen den Zutritt der Luftfeuchtigkeit geschützt ist, werden 1,4 g gut getrocknete und gebeutelte Glucose unter Schütteln in Kältemischung allmählich mit einer Lösung von 8,7 g Benzyl-glykolsäure-chlorid (6 Mol) in 10 ccm trockenem Chloroform zusammengegeben. Dann tropft man unter dauernder Kühlung langsam eine Lösung von 4,5 g Pyridin (7,3 Mol) in 15 ccm trockenem Chloroform hinzu und erhält, nachdem man nach einigem Schütteln in der Kältemischung die Glucose in Lösung gebracht hat, eine klare, braune Flüssigkeit, die man zwei Tage lang unter Ausschluß des Tageslichtes im Brutraum (38 Grad) aufbewahrt. Alsdann wird mit Chloroform verdünnt, mit Eiswasser, eiskalter, verdünnter Schwefelsäure und wieder mit Eiswasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die trockene Chloroformlösung befreit man im Vakuum der Wasserstrahlpumpe vom Lösungsmittel und fällt das erhaltene Rohprodukt zweimal aus einer Lösung in wenig Essigester durch Einlaufenlassen in Petroläther um. Endlich wird die Substanz in einem durch Phosphorpentoxyd trocken gehaltenen Exsiccator an der Hochvakuumpumpe mehrere Tage lang getrocknet. Ausbeute 6 g oder 84% d. Th.

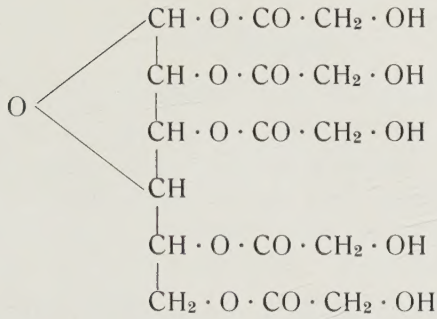
Titration: Die Substanz wurde in 10 ccm Methylalkohol gelöst, 25 ccm 0,1-n. NaOH dazugegeben und das Ganze über Nacht aufbewahrt.

0,2470 g Subst. verbrauchten 13,28 ccm 0,1-n. NaOH

$C_6H_7O_6(C_9H_9O_2)_5$ Ber. $C_9H_9O_2$ 80,98%

Gef. $C_9H_9O_2$ 80,15%

Pentaglykolyl-glucose.



0,6 g Palladiumkatalysator[38]) wurden mit 10 ccm Eisessig[39]) in eine Schüttelente gebracht und mit Wasserstoff abgesättigt. Dann gab man eine Lösung von 1,5 g Penta-(benzyl-glykolyl)-glucose in 25 ccm Eisessig hinzu und schüttelte wieder zur Wasserstoffaufnahme. Die Substanz absorbierte innerhalb 30 Minuten 208,7 ccm Wasserstoff, während der Berechnung entsprechend für 6 Atome Wasserstoff 204,0 ccm aufgenommen werden mußten (Luftdruck 762,0 mm, Temperatur 22,5 Grad).

Nach beendeter Hydrierung wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum der Wasserstrahlpumpe bei einer Badtemperatur von 45 Grad vom Eisessig befreit. Den Rückstand dampfte man dann zweimal mit Methylalkohol ab, wobei man eine amorphe Substanz erhielt, die aber an der Luft bald wieder zu einer farblosen, syrupösen Substanz zerfloß. Nach mehrtägigem Trocknen an der Hochvakuumpumpe in einem durch Phosphorpentoxyd trocken gehaltenen Exsiccator betrug die erzielte Ausbeute 0,72 g oder 94% d. Th.

Titration: Die trockene Substanz wurde in 10 ccm Methylalkohol gelöst, 15 ccm 0,1-n. NaOH dazugegeben und das Ganze zwei Stunden lang aufbewahrt.

0,0438 g Subst. verbrauchten 4,65 ccm 0,1-n. NaOH

$C_6H_7O_6(C_2H_3O_2)_5$ Ber. $C_2H_3O_2$ 62,77%
Gef. $C_2H_3O_2$ 62,66%.

38) loc. cit.
39) loc. cit.

Die vorliegende Arbeit wurde im Chemischen Institut der Universität Berlin vom Mai 1932 bis Juli 1933 angefertigt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Hermann O. L. Fischer, bin ich für die Anregung zu dieser Arbeit und für seine dauernde, freundliche Unterstützung im Verlauf derselben zu bleibendem Dank verpflichtet.

Lebenslauf.

Am 8. November 1905 wurde ich, B r u n o Paul Alfred Gohlke, als Sohn des Postassistenten Paul Gohlke und seiner Ehefrau Anna Gohlke geb. Assig zu Berlin geboren.

Ab Ostern 1912 besuchte ich vier Jahre lang die 269. Gemeindeschule und wurde dann in die Sexta des Luisenstädtischen Gymnasiums zu Berlin umgeschult. Diese Anstalt, die eine Realabteilung bis einschließlich Untersekunda führte, mußte ich als Realgymnasiast mit Obersekundareife, Ostern 1922, wieder verlassen. Ich ging zunächst auf das Realgymnasium zu Pankow und mit Primareife auf das Dorotheenstädtische Realgymnasium über, wo ich Ostern 1925 das Zeugnis der Reife erwerben konnte. Dann widmete ich mich dem Studium der Naturwissenschaften und konnte im Wintersemester 1929/30 am Chemischen Institut der Universität Berlin den ersten Teil und im Wintersemester 1931/32 den zweiten Teil des Verbandsexamens für Chemiker ablegen. Bei Herrn Professor Dr. Hermann O. L. F i s c h e r begann ich schließlich im Sommersemester 1932 meine Doktorarbeit, die ich Ende Juli 1933 abschließen konnte.

Während meines Studiums besuchte ich die Vorlesungen und Übungen der Herren Professoren und Dozenten:

Beck, Bodenstein, Eggert, Dessoir, H. O. L. Fischer, Günther, Hirsch, H. Leuchs, H. Maier, F. Meyer, Nernst, Paneth, Rieffert, Riesenfeld, Schlenk, E. Schmidt, Simon, Steudel, Szegö, Tiede und Wehnelt.

Ihnen allen bin ich zu stetem Dank verpflichtet.